



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina y Cirugía

**VALOR DE
MARCADORES CLÍNICOS,
BIOQUÍMICOS Y
ECOGRÁFICOS TRIDIMENSIONALES
PARA LA PREDICCIÓN
DE FETOPATÍA DIABÉTICA**

TESIS DOCTORAL

Autora

Mireia Cruceyra Betriu

Madrid, 2015



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina y Cirugía

**VALOR DE
MARCADORES CLÍNICOS,
BIOQUÍMICOS Y
ECOGRAFÍCOS TRIDIMENSIONALES
PARA LA PREDICCIÓN
DE FETOPATÍA DIABÉTICA**

TESIS DOCTORAL

Autora

Mireia Cruceyra Betriu

Directores

Dr. José Luis Bartha Rasero

Dr. José Rafael García Flores

Madrid, 2015



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

INFORME SOBRE EL PROYECTO DE TESIS DOCTORAL DE D^a MIREIA CRUCEYRA BETRIU

D José Luis Bartha Rasero, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario La Paz

INFORMA

Como director del proyecto de tesis presentado por D^a Mireia Cruceyra Betriu que el trabajo titulado “Valor de marcadores clínicos, bioquímicos y ecográficos tridimensionales para la predicción de fetopatía diabética” para optar al grado de doctor reúne las condiciones pertinentes y necesarias en cuanto a objetivos propuestos, casuística, metodología, resultados y bibliografía revisada. Además, supone un nuevo avance dentro de la investigación en la predicción y prevención de las complicaciones del embarazo con diabetes.

Por todo ello considero que este estudio tiene los requisitos precisos para ser defendido como tesis doctoral.

Para que conste ante el Tribunal que lo juzgue y las instancias administrativas, lo ratifico en Madrid a 17 de Marzo de 2015.

Fdo. Prof. José Luis Bartha Rasero



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

INFORME SOBRE EL PROYECTO DE TESIS DOCTORAL DE D^a MIREIA CRUCEYRA BETRIU

D José Rafael García Flores, Médico Adjunto Especialista en Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Quirón de Madrid

INFORMA

Como director del proyecto de tesis presentado por D^a Mireia Cruceyra Betriu que el trabajo titulado “Valor de marcadores clínicos, bioquímicos y ecográficos tridimensionales para la predicción de fetopatía diabética” para optar al grado de doctor reúne las condiciones pertinentes y necesarias en cuanto a objetivos propuestos, casuística, metodología, resultados y bibliografía revisada. Además, supone un nuevo avance dentro de la investigación en la predicción y prevención de las complicaciones del embarazo con diabetes.

Por todo ello considero que este estudio tiene los requisitos precisos para ser defendido como tesis doctoral.

Para que conste ante el Tribunal que lo juzgue y las instancias administrativas, lo ratifico en Madrid a 17 de Marzo de 2015.

Fdo. José Rafael García Flores

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer la orientación y la ayuda prestada por mis directores de tesis, los Dres. José Luis Bartha y José Rafael García Flores. En especial a Pepe, que, no sólo me ha ayudado, apoyado y aguantado en este proyecto tan apasionante, sino que ha ido guiando mis pasos desde que era una R1 recién llegada a La Paz, enseñándome a hacer mi primer parto, y después recién adjunta, introduciéndome en el mundo de la eco y de la obstetricia de alto riesgo.

A la fundación Mutua Madrileña, por la beca concedida que ha hecho posible esta tesis.

A todo el equipo de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Quirón Madrid, gracias por la gran colaboración de todos y cada uno de ellos y gracias por ser tan buenos compañeros y amigos.

Quiero agradecer, especialmente, a los miembros de la unidad de Diagnóstico Prenatal y Fisiopatología Materno-Fetal: Dres. Inés Tamarit, José Rafael García Flores, Montse Uriel, Marina Cañamares, Ainhoa Garicano y Olga Nieto. Esta tesis es un poquito de todos.

Gracias a Pilar y a su familia, sin su cariño y su cocina no me habría recuperado tan rápido.

Nunca podré agradecer lo suficiente a mis padres por apoyarme en todo momento y enseñarme valores como el trabajo y la constancia, sin los cuales hoy no podría ser un médico al que le encanta su profesión.

A mis hermanos, por preocuparse siempre por “la pequeña”.

A Alejandro, porque hemos compartido y superado todo juntos, y lo seguiremos haciendo.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	6
1.1. Introducción a la diabetes gestacional	7
1.1.1. Definición y epidemiología	7
1.1.2. Complicaciones maternas	8
1.1.3. Complicaciones perinatales	9
1.1.4. Complicaciones futuras para el neonato	11
1.1.5. Screening y diagnóstico	12
1.1.6. Manejo de la diabetes gestacional	17
1.2. Fisiopatología de la diabetes gestacional	21
1.2.1. Hormonas y adipocitoquinas maternas implicadas	24
1.3. Fisiopatología de la fetopatía diabética	29
1.3.1. Crecimiento fetal asociado a la diabetes gestacional	29
1.3.2. Hipoxia fetal metabólica asociada a la diabetes gestacional	31
1.4. Papel de la ecografía en la diabetes gestacional	33
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	36
3 MATERIAL Y MÉTODOS	39
3.1. Pacientes y diseño del estudio	40
3.2. Metodología para la determinación de parámetros bioquímicos	44
3.3. Metodología para la determinación de parámetros ecográficos	45
3.4. Estadística	55
A Parámetros clínicos y bioquímicos	55
B Parámetros ecográficos	56
4 RESULTADOS	59
4.1. Estadística descriptiva	60
4.2. Estadística analítica	61
A Parámetros clínicos y bioquímicos	61
A.1. Correlación de parámetros bioquímicos de cordón umbilical con peso al nacimiento	61
A.2. Valor predictivo de los factores maternos para el peso al nacimiento	66

A.3. Puntos de corte óptimos de parámetros maternos para predecir peso neonatal	75
A.4. Valor predictivo de factores maternos para variaciones de parámetros bioquímicos de cordón umbilical	77
B Parámetros ecográficos	80
B.1. Valor predictivo de parámetros ecográficos para el peso al nacimiento... ..	80
B.2. Puntos de corte óptimos de parámetros ecográficos para predecir peso neonatal	89
B.3. Valor predictivo de parámetros ecográficos para variaciones de parámetros bioquímicos de cordón umbilical	91
5 DISCUSIÓN	95
6 CONCLUSIONES	105
7 BIBLIOGRAFÍA	107
8 ANEXOS	120

1

INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN A LA DIABETES GESTACIONAL

1.1.1 Definición y epidemiología:

La diabetes gestacional (DG) se define como toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo , independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico , grado del trastorno metabólico o su persistencia una vez finalizado el mismo (1).

Hasta un 12% de las gestantes, dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada, presentará DG en el transcurso del embarazo (2). Este porcentaje está incrementándose debido al aumento de la obesidad en mujeres en edad reproductiva (3).

Un exceso de adiposidad, la edad materna avanzada, historia familiar de diabetes tipo 2 e historia personal previa de DG son factores de riesgo bien establecidos de DG (4). Las mujeres con antecedentes familiares de diabetes tipo 2, sobre todo antecedentes maternos, multiplican el riesgo de desarrollar DG por 1.4-2 (2). La DG recurre en al menos 30% de mujeres con historia previa de DG (5).

Algunos estudios señalan una posible relación entre el hecho de fumar (antes y durante la gestación) y la diabetes gestacional (6).

Dentro de los factores de riesgo modificables, se ha señalado que la actividad física antes y/o durante el embarazo reduce el riesgo de DG (7), así como la dieta también puede influir. Se ha descrito que las grasas poliinsaturadas pueden proteger frente a la intolerancia glucídica en el embarazo, mientras que las grasas saturadas pueden ser perjudiciales (8).

Otros factores de riesgo descritos incluyen el síndrome de ovario poliquístico, muerte fetal intrauterina previa, hipertensión arterial durante la gestación y gestación múltiple (2).

El factor de riesgo modificable más estudiado es el exceso de adiposidad. Numerosos estudios sobre diversas poblaciones han descrito un aumento de riesgo de DG entre mujeres con sobrepeso u obesas comparadas con mujeres con normopeso. En un metanálisis de 20 estudios publicados entre 1980 y 2006, el riesgo de desarrollar DG es aproximadamente 2, 3 y 6 veces más elevado entre mujeres con sobrepeso, obesas y obesas mórbidas, respectivamente, al comparar con gestantes con normopeso (9). Además hay evidencia que sugiere que la

ganancia de peso excesiva en la vida adulta, previa a la gestación, está asociada con un mayor riesgo de DG. En un estudio prospectivo, la ganancia de 10kg o más de peso desde los 18 años hasta el embarazo se asoció con un riesgo multiplicado por 2 de DG, comparado con un peso estable (10).

1.1.2 Complicaciones maternas:

La DG se ha relacionado con complicaciones tanto maternas como fetales.

Durante la gestación existe mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial y preeclampsia. En un estudio de casos controles, tras ajustar por peso, edad, etnia y control prenatal, la DG se asoció de manera estadísticamente significativa con un aumento de riesgo de trastornos hipertensivos al comparar con controles, incluyendo la preeclampsia grave (OR 1.5-IC 1.1-2.1), la preeclampsia leve-moderada (OR 1.5-IC 1.3-1.8) y la hipertensión gestacional (OR 1.4-IC 1.2-1.6). La asociación con la eclampsia no fue significativa (11). El estudio Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO) sobre más de 25.000 gestantes, también encontró una relación significativa entre los niveles de glucosa altos y la preeclampsia (12).

En cuanto a complicaciones a largo plazo para la mujer con DG, se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mayor prevalencia del síndrome metabólico. Shah (13) comparó 8191 mujeres diagnosticadas de DG entre 1994 y 1997 en Canadá con 81262 mujeres que habían tenido una gestación sin DG, con una media de seguimiento de 11.5 años. Un 27% de las mujeres con DG desarrolló DM tipo 2, frente a un 3.2% del grupo sin DG. Las mujeres con DG tenían un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares a lo largo de su vida comparado con las mujeres sin DG (OR 1.71-IC 1.08-2.69). Dicho riesgo aumentado se puede atribuir en gran parte al desarrollo de DM tipo 2. Lauenborg (14) estudió una población de mujeres con antecedente de DG tratada con dieta para estimar la prevalencia de síndrome metabólico 9.8 años tras la gestación (rango 6.4-17.2 años) comparándolas con mujeres sin DG. La prevalencia del síndrome metabólico fue de un 40% en el grupo de mujeres con DG previa, 3 veces superior a la del grupo control. Estos estudios apoyan la hipótesis de que la DG tiene muchas características en común en cuanto

a la fisiopatología con la DM tipo 2 y con el síndrome metabólico, siendo de hecho muy similares los factores de riesgo para desarrollar las 3 entidades.

1.1.3 Complicaciones perinatales:

De entre las complicaciones perinatales, la macrosomía fetal es una de las más estudiadas. Ha sido definida de diferentes formas, como un peso neonatal de más de 4000- 4500 g, o como un peso neonatal por encima del percentil 90 para la edad gestacional ajustando por curvas específicas para género y población (15). La macrosomía aparece en torno a un 20% de hijos de madres diabéticas (16), con el riesgo aumentado que conlleva de morbilidad perinatal, fundamentalmente secundaria a partos traumáticos. Los hijos de madres diabéticas tienen un aumento de masa grasa con respecto a la masa magra. Incluso en hijos de madres con DG que tuvieron un peso neonatal adecuado para su edad gestacional, al comparar con hijos de madres no diabéticas, Catalano et al encontraron que el porcentaje de masa grasa corporal era un 20% mayor en los primeros (17).

La distocia de hombros se define como la necesidad de realizar maniobras obstétricas adicionales durante el parto para el desprendimiento de los hombros cuando la tracción descendente sobre la cabeza fetal falla (18). El riesgo de distocia de hombros aumenta a medida que aumenta el peso neonatal tanto en gestaciones diabéticas como en no diabéticas. Sin embargo, tal como estudió Nesbitt en 1992 nacimientos, para un mismo peso neonatal, la tasa de distocia de hombros era superior en las mujeres con DG con respecto a los controles (19). Este riesgo aumentado se debe probablemente a un aumento de obesidad troncular y un diámetro biacromial superior en hijos de madres diabéticas y a tasas superiores de obesidad materna en este grupo.

Los partos complicados con distocia de hombro causan con más frecuencia lesiones traumáticas en el neonato, como fractura del húmero o clavícula, parálisis del plexo braquial o parálisis facial. Hasta un 20-40% de lesiones se han descrito en series que recogen distocias de hombros en gestantes diabéticas. La lesión más grave, la lesión del plexo braquial, sucede en un 4 a 13% de los casos de distocia, y la gran mayoría se resuelve espontáneamente en la infancia temprana. Del restante 5-7%, tres cuartas partes consiguen recuperar la función del brazo tras cirugía correctora en el primer año de vida (20).

Hasta hace relativamente poco tiempo, el síndrome de distrés respiratorio (SDR) era la complicación más frecuente y grave en hijos de madres diabéticas. En la década de los 70, con la mejora en el manejo prenatal de la diabetes y nuevas formas de programar la finalización de la gestación, la incidencia disminuyó drásticamente, de un 31% a un 3%. Sin embargo, incluso cuando se ajusta por semanas de edad gestacional, los hijos de madre diabética tienen una probabilidad 20 veces superior que la de los hijos de madre no diabética de desarrollar SDR (21). Esta susceptibilidad aumentada de padecer SDR puede derivar de un retraso en la maduración pulmonar y en la formación de surfactante. Se ha descrito un retraso en la producción de fosfolípidos en la DG, como muestra el retraso en la aparición de fosfatidilglicerol en el líquido amniótico (22). Los estudios de Moore (23) indican que un feto no diabético alcanza la madurez pulmonar entre la semana 34-35 de edad gestacional, teniendo un perfil fosfolipídico maduro en la semana 37. En gestaciones diabéticas, no obstante, no se puede asumir que exista madurez pulmonar hasta aproximadamente 10 días después que en las no diabéticas (semana 38.5 de edad gestacional). La práctica obstétrica actual, que incluye la correcta datación de la gestación, el parto a término y el conseguir adecuados controles glucémicos, han eliminado prácticamente el SDR (<1%) en hijos de madres diabéticas (24).

Otras complicaciones neonatales son la policitemia, hipoglucemia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia. La policitemia ocurre en un 5-10% de hijos de madres diabéticas, y se relaciona con el control glucémico, ya que la hiperglucemia es un poderoso estímulo para la producción fetal de eritropoyetina, como se expondrá más adelante. La hipoglucemia neonatal aparece en un 15-25% de casos en el periodo neonatal inmediato, siendo menos probable cuando se ha mantenido un estrecho control glucémico durante la gestación y el periodo del parto. Existe la posibilidad incluso de secuelas neurológicas cuando los episodios de hipoglucemia son severos. La hiperbilirrubinemia ocurre en hasta un 25% de hijos de madres diabéticas, aproximadamente el doble que en hijos de madres no diabéticas, siendo la policitemia y la prematuridad factores contribuyentes (21).

Asimismo, los hijos de madres diabéticas tienen un mayor riesgo de miocardiopatía hipertrófica y fallo cardíaco congestivo al nacimiento. Generalmente, estos síntomas son transitorios con resolución espontánea a los

pocos meses de vida, aunque hay casos descritos de obstrucción severa a la salida de ventrículo izquierdo (25,26).

1.1.4 Complicaciones futuras para el neonato:

Con respecto a complicaciones para los nacidos de madres diabéticas en su infancia y juventud, se ha descrito mayor riesgo de obesidad infantil, de DM tipo 2 y de riesgo cardiovascular. Hay dos estudios prospectivos que han examinado esto: el Pima Indian Study y the Diabetes in Pregnancy Study at Northwestern University in Chicago (27,28). Los hijos de mujeres indias Pima con DM tipo 2 pregestacional y DG fueron más grandes para la edad gestacional al nacimiento, y, en cada edad, más grandes para la altura que los hijos de mujeres de la misma población no diabéticas. Incluso en hijos de madres diabéticas con normopeso al nacimiento, la obesidad infantil fue más frecuente que en hijos de madres no diabéticas. En el estudio de Chicago, a los 8 años de edad los hijos de madres diabéticas fueron un 30% más grandes para su altura que el grupo control. En este estudio se cuantificó la insulina en líquido amniótico durante la gestación entre las semanas 32-38. A la edad de 6 años había una asociación positiva estadísticamente significativa entre la insulina en líquido amniótico y la obesidad infantil. Por lo tanto se demostró una correlación directa entre una medida objetiva de un medio intrauterino diabético alterado y el grado de obesidad infantil posterior.

En la población estudiada de los indios Pima hubo, en todos los grupos de edad, más diabetes en los hijos de madres diabéticas que en los hijos de madres no diabéticas o que desarrollaron diabetes después de la gestación. Para eliminar factores de confusión, como predisposición genética a la obesidad y a la DM, se estudiaron parejas de hermanos en las cuales un hermano había nacido antes y otro después del comienzo de la diabetes de su madre. Se estudiaron 28 parejas de hermanos. En 21 de las 28 parejas, el hermano que desarrolló DM tipo 2 había nacido después del diagnóstico materno de diabetes, y sólo en 7 de las 28 fue el hermano que nació antes el que desarrolló la DM (OR 3, $p < 0.001$). Al estudiar parejas de hermanos en las que el diagnóstico de DM era paterno y no materno, la proporción en ambos grupos (nacidos antes y después del diagnóstico paterno de DM) no mostró diferencias significativas. Por tanto, el exceso de riesgo asociado a

la diabetes materna refleja el efecto de la exposición fetal a un medio intrauterino diabético.

En cuanto al riesgo cardiovascular, en el estudio de Chicago, a los 10-14 años los hijos de madres diabéticas tenían la tensión arterial sistólica y la media significativamente más elevada que los hijos de madres no diabéticas. También se hallaron concentraciones más altas de marcadores de disfunción endotelial (ICAM-1, VCAM 1, E-selectina) y de colesterol, con independencia del índice de masa corporal. En el estudio Pima los hijos de 7-11 años de madres diabéticas tenían la tensión arterial sistólica más elevada con respecto a los controles e independientemente de la adiposidad. Estos datos muestran que la exposición intrauterina a la diabetes confiere riesgo para el desarrollo futuro de enfermedad cardiovascular que es independiente de la adiposidad.

1.1.5 Screening y diagnóstico:

Actualmente no existen criterios de screening y diagnóstico de la DG universales. Debido a estas inconsistencias sobre el diagnóstico de la DG, se proyectó un estudio epidemiológico multinacional (23.216 gestantes) para estudiar la relación entre los valores de la sobrecarga de 75 g de glucosa en la semana 24-28 de gestación y los resultados perinatales, el Hyperglycemia and Pregnancy Outcomes Study (HAPO) (29). Los valores de la sobrecarga de glucosa fueron cegados tanto para el sujeto como para el obstetra. El estudio HAPO demostró que el riesgo de resultados maternos, fetales y neonatales adversos aumentaba de forma continua en función de la glucemia materna, incluso en rangos previamente considerados normales en la gestación y no existían puntos de corte definibles para la mayoría de eventos. Los investigadores hallaron una relación continua entre la glucemia materna y la macrosomía fetal, los valores de péptido C en cordón umbilical y la adiposidad neonatal.

A consecuencia del estudio HAPO, la asociación internacional de grupos de estudio de diabetes y gestación (IADPSG) se reunió para intentar llegar a un consenso sobre los puntos de corte del diagnóstico de la DG (30). Se llegó a la conclusión que el diagnóstico se debía basar en la estrategia de un solo paso con la sobrecarga de 75 g a todas las gestantes entre la semana 24-28. Los puntos de corte se

establecieron usando los valores de glucemia con una odds ratio de 1.75 para los riesgos perinatales. Así, se llega al diagnóstico de DG cuando existe al menos un valor que iguala o supera al punto de corte, siendo estos: ≥ 92 mg/dl en ayunas, ≥ 180 mg/dl en 1 hora y ≥ 153 mg/dl en 2 horas (tabla 1). En mujeres con factores de riesgo se debe hacer un diagnóstico de diabetes en la primera visita gestacional con los criterios de hallar una hemoglobina glicosilada HbA1C $> 6.5\%$ o una glucemia en ayunas > 126 mg/dL o glucemia 2 horas después de prueba de tolerancia a glucosa oral > 200 mg/dl o glucemia tomada aleatoriamente > 200 mg/dL Si dichas pruebas son negativas, se realizaría el diagnóstico en la semana 24-28 anteriormente descrito.

Con esta nueva estrategia, sin embargo, se prevé que pueda aumentar la prevalencia del DG, de un 5-6% a un 15-20%, principalmente porque con un solo valor alterado, y no dos, es suficiente para realizar el diagnóstico.

En 2013, el National Institutes of Health (NIH) (31) en una conferencia de consenso, revisando los mismos datos existentes, elaboró una estrategia de screening y diagnóstico de la DG basada en la estrategia de dos pasos. Un primer paso de screening en la semana 24-28 a todas las gestantes que no hubieran sido diagnosticadas de diabetes previamente, que se basaba en una sobrecarga de 50 g de glucosa, sin precisar ayunas. Las que tuvieran una glucemia igual o superior a 140 mg/dl a la hora, procedían a la prueba diagnóstica con la sobrecarga oral de 100 g de glucosa y la medición de la glucemia en ayunas, a la hora, a las 2 horas y a las 3 horas. Con 2 o más valores iguales o superiores a los puntos de corte se establece el diagnóstico de DG (tabla 1).

TABLA 1: SCREENING Y DIAGNÓSTICO DE DG

“Un paso” (consenso IADPSG)		
SOG 75 g glucosa, tras 8 h de ayuno en semana 24-28. Medir glucemia en ayunas, a la hora y a las 2 h. Diagnóstico de DG si al menos un valor de los siguientes es superado:		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Preprandial: ≥ 92 mg/dl ➤ 1 h: ≥ 180 mg/dl ➤ 2 h: ≥ 153 mg/dl 		
“Dos pasos” (consenso NIH)		
SOG 50 g glucosa (sin ayunas) y medir la glucemia a la hora, en semana 24-28.		
Si ≥ 140 mg/dl proceder a SOG 100 g glucosa, en ayunas, y medir la glucemia en ayunas, a la hora, a las 2 h y a las 3 h. Diagnóstico de DG si al menos dos valores superan los siguientes:		
	Carpenter/Coustan	NDDG
➤ Preprandial	95 mg/dl	105 mg/dl
➤ 1 h	180 mg/dl	190 mg/dl
➤ 2 h	155 mg/dl	165 mg/dl
➤ 3 h	140 mg/dl	145 mg/dl
<i>NDDG National Diabetes Data Group</i>		

ADA 2014

La decisión del NIH se basa en la falta de ensayos clínicos que demuestren los beneficios de la estrategia de un paso y las potenciales consecuencias negativas de identificar a un grupo nuevo tan grande de mujeres con DG. En efecto, el estudio HAPO fue un estudio observacional a gran escala que no fue diseñado para determinar el beneficio de la intervención. Además, no existen análisis costo-efectivos para examinar el balance de los beneficios logrados frente el incremento del coste generado por esa estrategia de un paso.

La asociación americana de diabetes (ADA) en su guía clínica del 2014 (32) concluye lo siguiente:

- No existen suficientes datos para demostrar de manera contundente la superioridad de una estrategia sobre la otra.
- La decisión de cuál estrategia implementar debe hacerse basándose en factores no medibles actualmente como la estimación costo-efectiva, la voluntad de cambiar la práctica clínica basándose en estudios de

correlación más que en ensayos clínicos, el papel relativo del coste de las consideraciones o las infraestructuras sanitarias disponibles.

- Son necesarias más investigaciones en el futuro para resolver estas dudas.

En nuestro medio el Grupo Español de Diabetes y Embarazo elaboró las siguientes recomendaciones en 2006 (1) (figura 1) y, tras examinar los nuevos criterios diagnósticos a partir del estudio HAPO y con los datos obtenidos a partir de estudios en España, no las ha modificado por el momento (33).

SCREENING: Se realiza mediante la prueba de O'Sullivan. Esta prueba consiste en la determinación de glucemia en plasma venoso 1 hora después de la ingesta de 50 g de glucosa, en cualquier momento del día e independientemente de la ingesta previa de alimentos. Se acepta como resultado positivo una cifra de glucemia ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Esta prueba se realizará en:

- Primer trimestre en gestantes de alto riesgo:
 - edad ≥ 35 años
 - obesidad (índice masa corporal ≥ 30 kg/m²)
 - antecedentes personales de DG u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa
 - resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DG no diagnosticada (p. ej. macrosomía)
 - historia de diabetes mellitus en familiares de primer grado.
- Segundo trimestre (semana 24-28 de gestación): en todas las gestantes no diagnosticadas previamente.
- Tercer trimestre: en gestantes que no han sido estudiadas en el 2º trimestre y en aquellas que, aunque el estudio resultara negativo, posteriormente desarrollan complicaciones que característicamente se asocian a la DG (macrosomía fetal o polihidramnios). En estos casos se obviará la prueba de despistaje y se acudirá directamente a la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG).

Cuando la prueba de O'Sullivan resulte positiva , se procederá a la confirmación diagnóstica mediante la práctica de sobrecarga oral de glucosa.

DIAGNÓSTICO: Se realiza mediante sobrecarga oral de glucosa de 100 g (SOG 100).

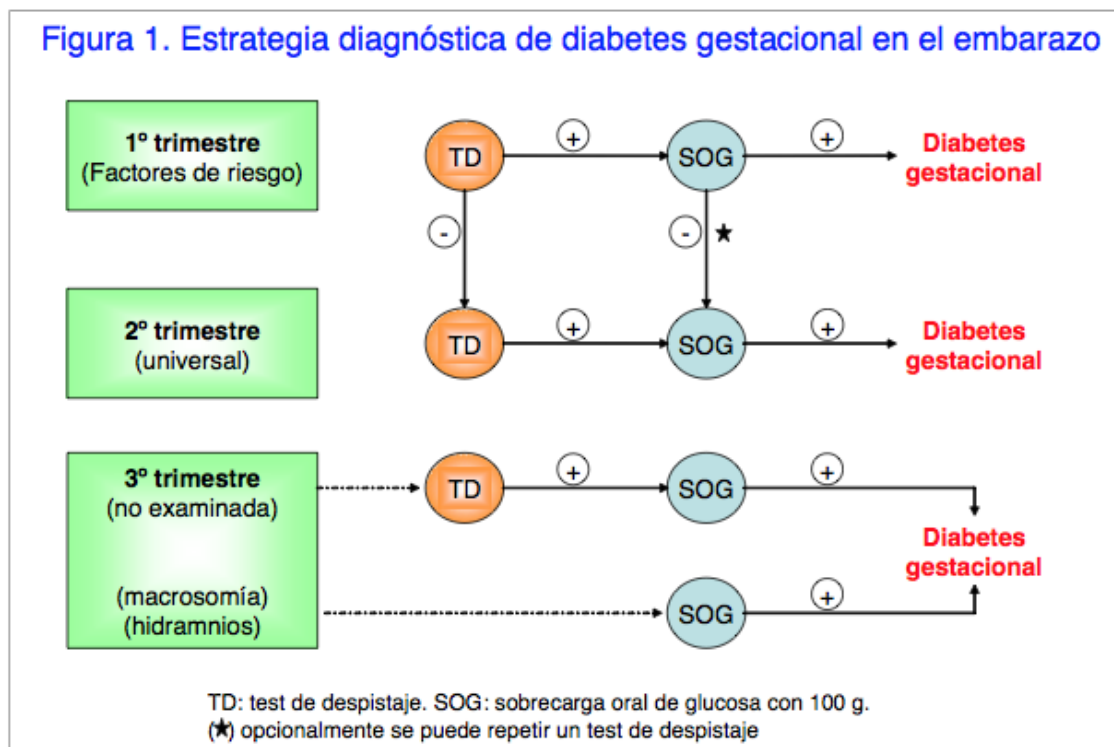
Antes de realizar una SOG , debe prestarse atención a las siguientes consideraciones:

- Dos glucemias basales ≥ 126 mg/dl, en días diferentes o una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl, ratifica el diagnóstico de DG y excluye la necesidad de realizar una SOG.
- Se recomiendan los criterios diagnósticos del National Diabetes Data Group (NDDG) el 3rd Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus (34,35) tras desestimar en nuestra población , (36,37) la conveniencia de cambiar a los criterios de Carpenter y Coustan (38) propuestos por el 4th Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus (39).

Se considerará diagnóstico de DG el hallazgo de dos o más puntos \geq a los siguientes valores en la SOG 100:

- Basal: 105 mg/dl (5,8 mmol/l)
- Una hora: 190 mg/dl (10,6 mmol/l)
- Dos horas: 165 mg/dl (9,2 mmol/l)
- Tres horas: 145 mg/dl (8,1 mmol/l)

Figura 1. Estrategia diagnóstica de diabetes gestacional en el embarazo



GEDE 2006

1.1.6 Manejo de la DG:

Durante muchos años ha existido controversia sobre la necesidad de diagnosticar y tratar a las mujeres con DG (40). La publicación de dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, el Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) y el Maternal-Fetal Medicine Units Network (M-FMUN) no dejan ninguna duda al respecto, al demostrar reducciones significativas en complicaciones como preeclampsia y resultados perinatales adversos al derivar a las gestantes con DG a unidades especializadas de manejo antenatal frente al grupo aleatorizado a no tratar (41,42).

El primer ensayo aleatorizado multicéntrico (ACHOIS) se llevó a cabo en Australia y Reino Unido durante los años 1993 a 2003. Las mujeres con DG fueron randomizadas en dos grupos. El primero (n=490) de intervención, consistía en consejo dietético por parte de un nutricionista, monitorización diaria de los niveles de glucosa (que debían estar en 63-99 mg/dl en ayunas y <126 mg/dl 2 horas postprandiales) e insulinoterapia, que sólo fue necesaria en un 20%. El grupo de no intervención (n=510) se basaba en cuidado prenatal rutinario sin que su médico supiera el diagnóstico. Un 10.5% de este segundo grupo fue remitido a un

nutricionista o educador de diabetes y 3% precisó insulina basándose en la sospecha clínica de diabetes. Hubo 5 muertes perinatales (3 intrauterinas y 2 neonatales) en el grupo de no intervención, y ninguna en el grupo de tratamiento ($p=0.06$). La tasa de complicaciones perinatales severas (muerte, distocia de hombros, fractura y parálisis nerviosa) fue menor en el grupo de intervención (1% vs 4%). El tratamiento también redujo la ganancia de peso gestacional, la hipertensión gestacional y la macrosomía fetal. Sí que se observó una mayor tasa de inducción de parto (39 vs 29%) y de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal (71 vs 61%), probablemente debido al conocimiento del diagnóstico de DG por parte de los clínicos. Sin embargo, la intervención no se asoció con mayor número de cesáreas.

El segundo ensayo aleatorizado multicéntrico (M-FMUN) se realizó durante los años 2002 a 2007 en 16 unidades materno-fetales en los Estados Unidos. Se constituyeron de manera aleatoria 2 grupos de mujeres con diagnóstico de DG, uno de tratamiento ($n=485$) y otro de seguimiento rutinario sin conocer el diagnóstico de DG ($n=473$) de manera similar al ensayo ACHOIS. No hubo muertes perinatales en ninguno de los dos grupos. La distocia de hombros, la incidencia de cesárea, el peso al nacer >4000 g, la frecuencia de neonatos grandes para la edad gestacional, la masa grasa neonatal estimada y la preeclampsia fueron significativamente menores en el grupo de intervención. El tratamiento, no obstante, no aumentó las tasas de inducción de parto, parto pretérmino, neonatos de bajo peso para edad gestacional o ingreso en UCI neonatal (resultados de ambos estudios en tabla2).

TABLA 2: RESULTADOS PERINATALES EN DG: INTERVENCIÓN VS CUIDADOS RUTINARIOS

Características, resultados	Crowther et al 2005		Landon et al 2009	
	Intervención	Rutina	Intervención	Rutina
Número de sujetos	490	510	485	473
Insulinoterapia (%)	20	3	7.8	0.6
Muerte perinatal	0	5 p0.07	0	0
Enfermedad hipertensiva	12%	18% p0.02	8.6%	13.6% p0.01
Inducción de parto	39%	29% p0.003	27.3%	26.8%
Edad gestacional al parto (semanas)	39.0	39.3	39.0±1.8	38.9±1.8
Cesárea	31%	32%	26.9%	33.8% p0.02
Distocia de hombros	1%	3% p0.08	1.5%	4% p0.02
Trauma al nacimiento	0	2	3/476	6/455 p0.33
Peso neonatal >4000g	10%	21% p0.001	5.9%	14.3% p0.001
Grandes para edad gestacional	13%	22% p0.001	7.1%	14.5% p0.001
Pequeños para edad gestacional	7%	7%	7.5%	6.4%
Ingreso en UCI neonatal	71%	61% p0.01	9.0%	11.6%
Síndrome de distress respiratorio	5%	4%	1.9%	2.9%
Hipoglucemia requiriendo tratamiento iv	7%	5%	7.5%	6.4%
Hiperbilirrubinemia requiriendo fototerapia o >percentil 95	9%	9%	9.6%	12.9% p0.12
Depresión postparto a los 3 meses	8%	17% p0.001		

Gestational Diabetes During and After Pregnancy 2010

Por todo ello, queda claramente establecido, que una vez efectuado el diagnóstico de DG la paciente debe ser remitida a la unidad de diabetes y gestación correspondiente para iniciar el tratamiento lo antes posible, como recomienda el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (1).

Las recomendaciones del GEDE en cuanto al tratamiento son las siguientes:

Control metabólico

- Tratamiento dietético . Las recomendaciones dietéticas son similares a las establecidas para la diabetes pregestacional (DPG). La dieta será normocalórica, excepto en las embarazadas con obesidad importante en las

que se puede indicar una cierta restricción calórica, evitando la aparición de cetonuria.

- Ejercicio físico . Es recomendable la práctica , con asiduidad , de ejercicio físico moderado (ej. paseo de una hora diaria).
- Automonitorización. Se recomienda la práctica de controles de glucemia capilar tanto preprandiales como especialmente posprandiales , así como cetonurias, para el ajuste de la cantidad y el reparto adecuado de los hidratos de carbono.
- Objetivos del control metabólico.
 - glucemia basal: 95 mg/dl (5,3 mmol/l)
 - glucemia posprandial (1 hora): 140 mg/dl (7,8 mmol/l)
 - glucemia posprandial (2 horas): 120 mg/dl (6,7 mmol/l)
- Tratamiento adicional.
 - Cuando a pesar del establecimiento de la dieta y el ejercicio no se consigan los objetivos del control metabólico , será necesario añadir tratamiento adicional . También podría valorarse en el caso de macrosomía fetal sugestiva de hiperinsulinismo intraútero.
 - Aunque hay estudios que describen resultados perinatales satisfactorios en gestantes con DG tratadas con glibenclamida (43), la insulina es el fármaco que ha demostrado de forma más consistente la reducción de la morbilidad materno -fetal cuando se añade al tratamiento nutricional.

Control obstétrico

El seguimiento y control obstétrico será similar al efectuado en la gest ante normal, con las siguientes matizaciones:

- A los estudios ecográficos habituales de la gestación normal , se recomienda añadir uno entre la 28-32 semanas para detectar la presencia de macrosomía.

- La finalización y la asistencia al parto de estas pacientes no debe diferir de las gestantes normales. Sin embargo, deben mantenerse los mismos objetivos de control metabólico intraparto que en la DPG, por lo que se precisará la oportuna monitorización glucémica, junto con el establecimiento ocasional de tratamiento insulínico preferiblemente mediante utilización de perfusiones intravenosas.
- Los cuidados del recién nacido difieren de los establecidos en la gestante normal, en la necesidad de prevenir, detectar y tratar la hipoglucemia neonatal.
- Tras el parto se suspenderá el tratamiento y se realizarán controles glucémicos iniciales para confirmar la situación metabólica en el postparto inmediato.

1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA DG

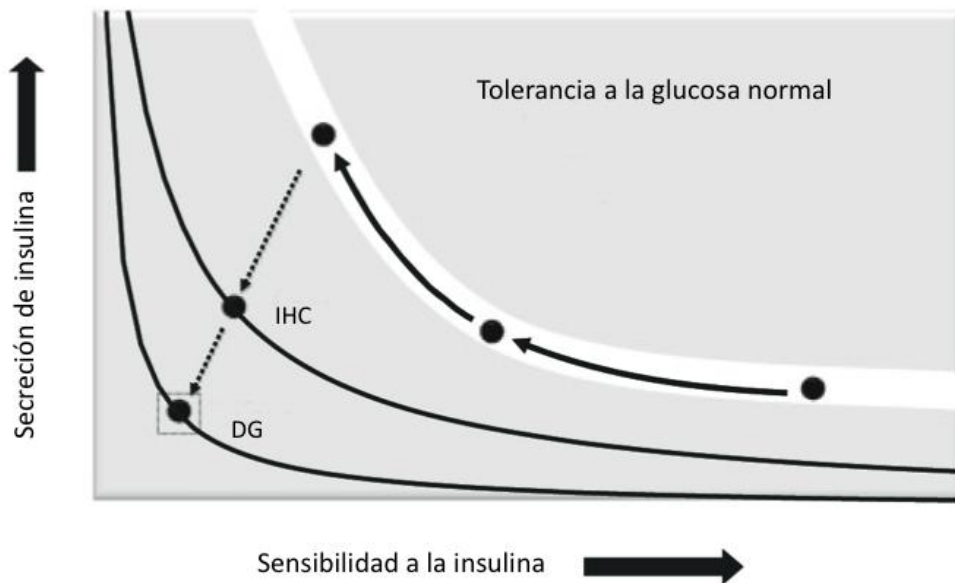
A lo largo de la gestación se producen cambios significativos en el metabolismo materno. Durante la primera mitad del embarazo el objetivo es almacenar nutrientes que, en la segunda mitad del embarazo y la lactancia, proveerán las demandas fetales y maternas aumentadas (15).

La gestación temprana se puede definir como un estado anabólico, debido al aumento de almacenamiento de grasas en la madre, y a la disminución de la concentración de ácidos grasos en sangre. Se inhibe la lipólisis, la proteólisis y la glucogenólisis. García Patterson describe una disminución significativa en las necesidades de insulina maternas en este periodo (44).

La gestación tardía, sin embargo, es una fase catabólica, que se caracteriza por un estado de resistencia insulínica, con un aumento progresivo de la glucemia postprandial y de la respuesta insulínica. El desarrollo de resistencia insulínica se compensa normalmente por un aumento en la secreción de insulina, pero en las mujeres con DG la resistencia insulínica es más profunda, y este hecho, combinado con una reserva disminuida de células beta pancreáticas, conlleva intolerancia glucídica (45). Esto se muestra gráficamente en la figura 2 (46). Para mantener una tolerancia glucídica normal, la secreción de insulina debe aumentar para compensar la disminución en la sensibilidad a la insulina durante la gestación

(flechas continuas). El fallo en la secreción de la cantidad suficiente de insulina resulta en un desplazamiento de la curva a la izquierda (flechas discontinuas) y conlleva intolerancia glucídica (IHC). Este proceso ocurre tanto en la DG como en la DM tipo 2.

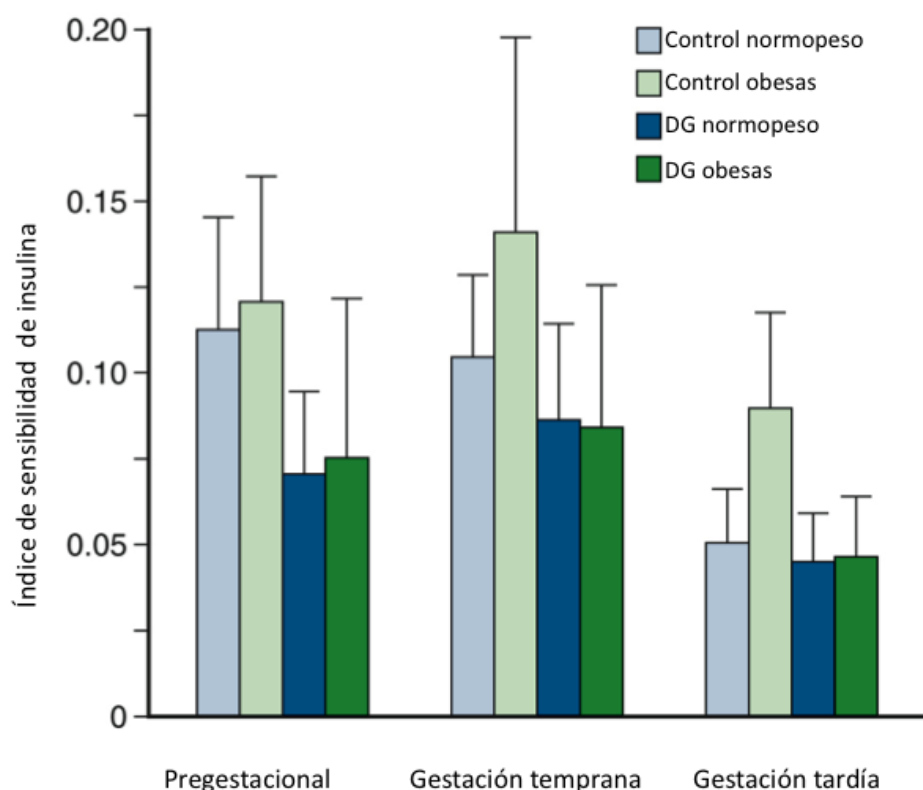
FIGURA 2: RESISTENCIA INSULÍNICA Y SECRECIÓN COMPENSADORA DE INSULINA EN LA GESTACIÓN



Diabetes in Pregnancy 2010

Así, la fisiopatología de la DG comprende alteraciones en la sensibilidad periférica a la insulina (disminución en la sensibilidad a insulina tanto en hígado como en músculo esquelético) y en la respuesta de las células beta pancreáticas, con una secreción inadecuada de insulina para determinado grado de hiperglucemia. Ryan et al demostraron una disminución en la sensibilidad a insulina de hasta el 40% en mujeres con DG comparándolas con gestantes normales en el embarazo tardío (47). Catalano también describió esta disminución al comparar gestantes sin DG normales y obesas y gestantes con DG normales y obesas. La disminución en la sensibilidad a insulina ya está de manifiesto antes de la gestación y durante la gestación temprana, tal como se ve en la figura 3 (48).

FIGURA 3: CAMBIOS LONGITUDINALES EN EL ÍNDICE DE SENSIBILIDAD DE INSULINA EN MUJERES OBESAS Y NORMOPESO CON TOLERANCIA NORMAL A LA GLUCOSA Y DG; EN ÉPOCA PREGESTACIONAL Y EN GESTACIÓN TEMPRANA Y TARDÍA.



Catalano et al. Am J Obstet Gynecol 1999

La etiología de la resistencia insulínica es multifactorial y probablemente incluya hormonas y factores placentarios, así como cambios en la composición corporal y en el tejido adiposo y un exceso de nutrientes.

El tejido adiposo, que antes se consideraba un mero depósito pasivo de triglicéridos, ahora se sabe que se comporta como un verdadero órgano endocrino, secretando varias prohormonas que se conocen como adipocitoquinas o adipoquinas. Las adipoquinas participan en varios procesos metabólicos que incluyen la sensibilidad a insulina, la secreción de insulina, el control del apetito, la distribución de la grasa, el gasto energético, la inflamación, la regulación de la adipogénesis y la atracción de células inmunes al tejido adiposo. La alteración de las adipoquinas podría contribuir, tanto de forma directa como indirecta, a los cambios en la homeostasis de la glucosa en la gestación que causan DG. De forma directa las adipoquinas influyen en la regulación de la secreción de insulina y de la sensibilidad a insulina en diferentes tejidos como el hígado, cerebro y músculo. De

forma indirecta las adipoquinas desempeñan un papel en la inflamación, la acumulación de tejido adiposo y la distribución adversa de la grasa, que a su vez afectan al metabolismo de la glucosa (49). Por todo esto, la obesidad, que se sabe que es un factor de riesgo para DG y DM tipo 2, estaría implicada en la fisiopatología de la DG al conllevar un exceso de tejido adiposo que produciría un estado de inflamación crónica subclínica y de alteración de las adipoquinas (50). Así pues, entre las hormonas y citoquinas implicadas en la patogénesis de la DG estarían las siguientes:

Lactógeno placentario:

El lactógeno placentario (hPL) incrementa al principio del segundo trimestre, causando una disminución en la fosforilación del receptor de insulina 1 (IRS1) y con ello resistencia periférica a la insulina. Sus niveles aumentan hasta 30 veces durante la gestación. Estudios in vitro demostraron que hPL estimula directamente la secreción de insulina por las células pancreáticas (51). Esto podría indicar que hPL regula directamente la función de las células de los islotes pancreáticos y que probablemente sea la principal hormona responsable del aumento en la función del islote observada en la gestación normal.

Hormona de crecimiento derivada de la placenta:

La hormona de crecimiento placentaria (hPGH) aumenta de 6 a 8 veces durante la gestación y sustituye a la hormona de crecimiento pituitaria sobre la semana 20 de embarazo. La sobreexpresión de hPGH en ratones transgénicos, comparable a los niveles en el tercer trimestre de gestación, causa una severa resistencia a la insulina (52).

Cortisol:

Los niveles de cortisol van aumentando a medida que avanza la gestación y, hacia el final de la misma, las concentraciones son tres veces más alta que fuera del embarazo. En diferentes estudios se ha demostrado que la infusión de cortisol aumenta la producción hepática de glucosa y disminuye la sensibilidad a insulina. En músculo esquelético produce una disminución en la fosforilación del receptor de insulina. Así, la resistencia insulínica mediada por glucocorticoides implica un

mecanismo post-receptor. Ahmed et al compararon los niveles de cortisol en mujeres gestantes con DG, con intolerancia a hidratos de carbono y normales, y los niveles séricos de cortisol fueron significativamente más altos en los dos primeros grupos con respecto al grupo control (53).

Factor de necrosis tumoral alfa:

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citoquina producida tanto por los monocitos y macrófagos del tejido adiposo, como por las células T, neutrófilos y fibroblastos de la placenta. Catalano et al demostraron que los cambios en la sensibilidad a insulina desde fases tempranas de la gestación a fases tardías se correlacionaban con un aumento gradual en los niveles de TNF α , que a su vez se correlacionan con el cambio porcentual en el peso corporal (54). Existe una correlación positiva entre TNF α e índice de masa corporal y adiposidad, y los niveles descienden en individuos obesos tras perder peso. En cultivos de células musculares humanas, la infusión de TNF α produce un aumento de la resistencia insulínica (45).

Adiponectina:

La adiponectina es una adipoquina que se sintetiza casi exclusivamente por los adipocitos. Tiene potentes propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias y sensibilizantes de la insulina. Estimula la captación de glucosa en músculo esquelético y reduce la producción hepática de glucosa. Además potencia la secreción de insulina estimulando tanto la expresión del gen de la insulina como la exocitosis de los gránulos de insulina. En estudios clínicos la adiponectina circulante está independientemente y de forma negativa correlacionada con aspectos del síndrome metabólico como la resistencia a la insulina, la masa corporal, la presión sanguínea y la lipidemia. Los niveles de adiponectina plasmática están inversamente relacionados con los niveles de triglicéridos y positivamente relacionados con la concentración de colesterol HDL (55).

Su papel en la DG ha sido extensamente estudiado. La mayoría de estudios muestran concentraciones de adiponectina disminuídas en la DG.. Además en varios estudios transversales la adiponectina fue un predictor independiente y negativo de la DG. Niveles bajos de adiponectina en el primer trimestre de

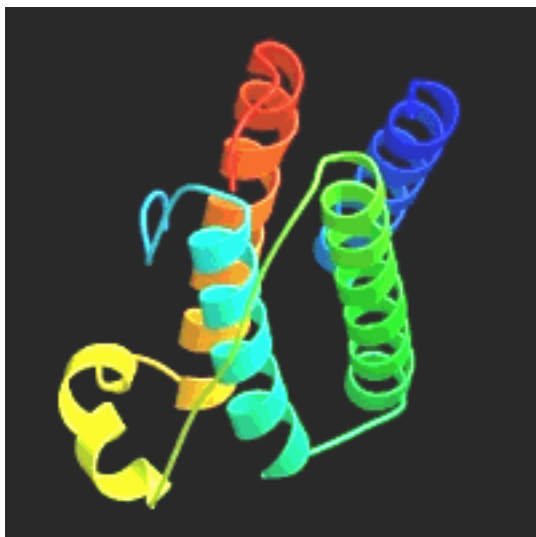
gestación se asociaron con un riesgo aumentado de desarrollar DG (49). Lain et al demostraron que mujeres con concentraciones de adiponectina en el primer trimestre de gestación por debajo del percentil 25 tenían 10 veces más probabilidades de ser diagnosticadas de DG (56).

Los glucocorticoides, el $\text{TNF}\alpha$ y otros mediadores proinflamatorios suprimen la transcripción de la adiponectina en los adipocitos, lo que podría explicar los bajos niveles de adiponectina en mujeres con DG (57).

Leptina:

La leptina se describió por primera vez en 1994, en que Friedman clonó el gen OB en el ratón y su homólogo humano e identificó su producto proteico, la leptina. Es una hormona de 146 aminoácidos que tiene un peso molecular de 16KD y una estructura terciaria con un conjunto de cuatro hélices similar a las citoquinas clase I (figura 4). Presenta un enlace disulfuro intercadena que está implicado en su actividad (58)

FIGURA 4: ESTRUCTURA DE LA LEPTINA



San Miguel A et al. Química Clínica 2006

El gen OB de los humanos se localiza en el cromosoma 7q31-3. En los ratones OB las mutaciones en este gen provocan la ausencia de ARNm o la producción de una proteína más corta no funcional, produciéndose disminución de la temperatura corporal e hiperfagia. La administración de leptina recombinante les produce

disminución del peso corporal y de la hiperfagia. Las mutaciones en el gen OB humano son poco frecuentes y la mayoría de las personas obesas expresan leptina, presentando niveles superiores en sangre que los no obesos, lo cual sugiere fenómenos de resistencia a su acción fisiológica.

La leptina es secretada a la sangre desde diversos orígenes , si bien el origen principal es el tejido adiposo . En dicho tejido la secreción se lleva a cabo a nivel subcutáneo, retroperitoneal y perilinfático , siendo mayor a nivel subcutáneo que visceral. En menor medida es secretada por células del hígado , estómago y placenta.

Las concentraciones de leptina en el organismo están condicionadas por el sexo , la edad, la ingesta calórica y el IMC . Para un mismo IMC la concentración sérica de leptina es de dos a tres veces superior en la mujer que en el hombre . Esto se explica debido a la mayor proporción de grasa subcutánea y a los estrógenos.

Los andrógenos, los ácidos grasos de cadena larga y las catecolaminas inhiben la síntesis de leptina, al contrario que los estrógenos, glucocorticoides e insulina que son reguladores positivos de la misma (58).

La leptina actúa como una señal aferente que envía el tejido adiposo al hipotálamo produciendo una disminución en la ingesta y un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, lo que lleva al aumento del metabolismo basal y del gasto energético. Además la leptina suprime la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. Las concentraciones de insulina basal y leptina se correlacionan estrechamente con la grasa corporal, haciendo a la leptina un buen marcador de obesidad y de resistencia a la insulina. Existen receptores de leptina en músculo esquelético, hígado, páncreas, tejido adiposo, útero y placenta, por lo que podría ser responsable tanto de la resistencia central como periférica a la insulina (49). También está relacionada con el metabolismo lipídico estimulando la lipólisis e inhibiendo la lipogénesis a nivel de hígado y tejido adiposo.

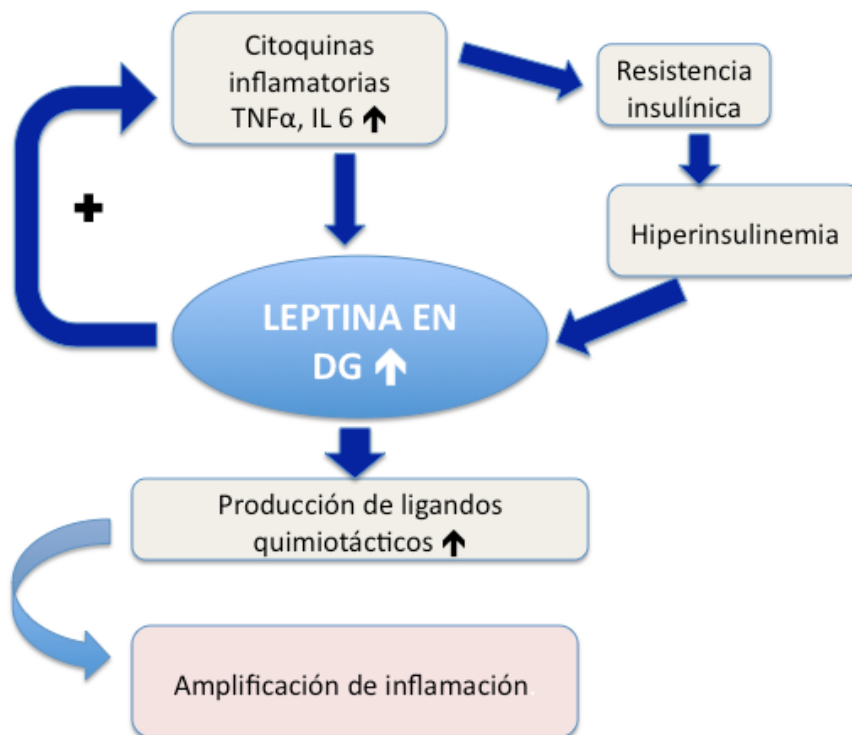
Los niveles de leptina están aumentados significativamente en gestantes frente a no gestantes, especialmente durante el segundo y tercer trimestre (59). Este aumento se correlaciona con cambios en los depósitos grasos maternos y en el metabolismo glucídico. La gestación se considera un estado de resistencia a la leptina y se asocia a una alteración en la señalización de ésta al hipotálamo. La placenta contribuye en gran medida al aumento en las concentraciones de leptina

en la gestación. Además el mismo feto también contribuye a la producción de leptina comenzando en el segundo trimestre, aunque en menor medida que la placenta. Una posible función de este aumento de niveles maternos de leptina en la gestación es potenciar la movilización de los depósitos lipídicos maternos para incrementar su disponibilidad y su transferencia transplacentaria (55).

En cuanto a los estudios de la leptina en la DG, los resultados han sido controvertidos. Un reciente meta-análisis de 27 estudios mostró que las concentraciones de leptina son significativamente más altas en las mujeres con DG que en el grupo control (60). Un estudio de Vitoratos encontró también que en el grupo de DG el aumento de la leptina se correlacionaba positivamente con los niveles de hemoglobina glicosilada, de insulina basal y de glucosa sérica medida una hora tras la administración de 50 g de glucosa oral (61). Además, la hiperleptinemia en la gestación temprana parece ser factor predictor de riesgo de desarrollar DG más adelante en la gestación independientemente de la adiposidad materna. Qiu et al estudiaron 823 gestantes desde la semana 13 hasta el parto. Tras ajustar por la adiposidad materna pregestacional y otros factores de confusión, las mujeres con concentraciones de leptina ≥ 31 ng/ml en la semana 13 de gestación tenían un riesgo 4.7 veces mayor de DG que las mujeres con niveles de leptina ≤ 14.3 mg/dl. Se observó una estrecha correlación lineal entre la leptina materna y el riesgo de DG, con cada aumento de 10 ng/ml en la concentración de leptina se aumentaba el riesgo de DG en un 20% (62).

La comparación del perfil de expresión génica placentario entre la gestación normal y con diabetes indica que el aumento en la síntesis de leptina en la DG se asocia con una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina 6 (IL6) y el $\text{TNF}\alpha$, causando un ambiente crónico inflamatorio que a su vez potencia la producción de leptina. Además la leptina en sí misma aumenta la producción de $\text{TNF}\alpha$ y de IL6 en los monocitos, por lo que se desarrolla un círculo vicioso que agrava la situación inflamatoria responsable de la resistencia insulínica (55) (figura 5).

FIGURA 5: LEPTINA EN DG



Miehle K et al. Clinical Endocrinol 2012

1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA FETOPATÍA DIABÉTICA

1.3.1 Crecimiento fetal asociado a DG

Una variedad de factores prenatales y postnatales puede influir en el crecimiento de los hijos de gestantes diabéticas. Los prenatales se atribuyen al medio intrauterino específico impuesto por la diabetes que incluyen la severidad y el comienzo de la diabetes, el grado de control glucémico y el modo de tratamiento.

Pedersen (63) describió la bien conocida macrosomía diabética. La macrosomía se produce, según la hipótesis de Pedersen, porque la hiperglucemia materna induce hiperglucemia fetal y como respuesta hiperinsulinemia fetal. La hiperinsulinemia fetal resulta en un aumento de la síntesis de glucógeno, lipogénesis, aumento de la síntesis proteica, y por tanto, organomegalia fetal y aumento del compartimento graso.

Existen diferentes sustancias y hormonas que se consideran implicados en la etiopatogenia del crecimiento fetal diabético descompensado:

Insulina:

La hiperglucemia materna induce hiperglucemia fetal por el paso transplacentario de la glucosa materna. El feto responde aumentando sus niveles de insulina. La hiperinsulinemia afectaría el tamaño de tejidos sensibles a insulina como el tejido adiposo, que de hecho está aumentado en niños de madres diabéticas.

Silverman et al (64) estudiaron los niveles de insulina en líquido amniótico y hallaron que estos niveles eran más del doble en fetos de madres con DG y DM2 que en controles, y que los fetos hiperinsulinémicos eran con frecuencia macrosómicos.

Carpenter et al (65) midieron los niveles de insulina en líquido amniótico en 247 embarazos a las 14-20 semanas de gestación. Las mujeres con pruebas de sobrecarga oral de glucosa alteradas y altos niveles de insulina en líquido amniótico tenían con más frecuencia neonatos macrosómicos.

Factores de crecimiento similar a la insulina (IGF):

Los factores de crecimiento IGF1 e IGF2 son potentes reguladores de la división celular, diferenciación y apoptosis y también influyen en el crecimiento placentario y fetal.

La insulina fetal y los IGF influyen de un modo directo en el crecimiento fetal, pero también de un modo indirecto, al promover el transporte transplacentario de aminoácidos.

La concentración de IGF en el feto está fuertemente correlacionada con el peso al nacimiento, y la ausencia de estos factores en ratones modificados genéticamente se asocia con una reducción de hasta el 40% en la talla fetal. IGF1, que predomina en la gestación avanzada, es producido fundamentalmente por el hígado fetal bajo la influencia de la insulina y del aporte nutricional (66-69).

Glucosa:

La hiperglucemia materna y la alta concentración de aminoácidos plasmáticos se han asociado con macrosomía fetal. Se han relacionado las concentraciones de glucosa materna y de hemoglobina glicosilada (HbA1c) materna con el grado de macrosomía fetal, y con el crecimiento fetal asimétrico típico de fetos diabéticos.

Langer et al (70) observaron que mujeres con DG y glucemias por encima de 105 mg/dl tenían 24% de fetos macrosómicos vs el 12% del grupo control. Mello et al (71) observaron que los niños de madres con DM tipo I con glucemias por debajo de 95 mg/dl tenían un peso normal al nacimiento.

Éstos y otros estudios demuestran que la hiperglucemia materna aumenta el peso fetal y enfatizan la importancia de un estrecho control glucémico durante la DG.

Leptina:

La leptina se correlaciona íntimamente con la masa grasa corporal y el tamaño del adipocito. En el feto la leptina es un reflejo de la adiposidad y de la composición corporal. Es producida por el tejido adiposo y por la placenta, pero sólo un 1.6% de la leptina placentaria se libera a la circulación fetal, por lo que se sospecha que la principal fuente de la leptina fetal cuantificada en sangre de cordón umbilical es el tejido adiposo del feto (72).

Como se sabe que la leptina interacciona con la insulina y los IGF, varios investigadores han estudiado la relación entre leptina, insulina y peso al nacimiento.

Han encontrado una relación directa entre los niveles en sangre de cordón umbilical de leptina e insulina con el peso al nacimiento. En gestaciones normales la leptina del cordón umbilical no se correlaciona con la leptina materna, sugiriendo una regulación feto-placentaria independiente del compartimento materno. En niños macrosómicos de madres diabéticas se hallaron niveles altos de leptina, péptido C, IGF1 e insulina en sangre de cordón. La leptina en cordón umbilical en gestantes diabéticas se relaciona no sólo con el peso al nacimiento, sino también con el porcentaje de masa grasa del neonato. El péptido C se relaciona con el peso materno y neonatal y el control glucémico en las gestantes diabéticas (73-77).

1.3.2 Hipoxia fetal metabólica asociada a DG

La mortalidad perinatal e intraútero ha permanecido estable en la diabetes gestacional a pesar de los métodos de vigilancia fetal durante los últimos veinte años (78-80). El riesgo del feto de la madre diabética es cinco veces mayor para la

mortalidad intraútero y hasta tres veces mayor para la mortalidad neonatal precoz respecto a gestantes no diabéticas (81).

La mayor parte de las muertes intraútero en madres diabéticas se consideran “sin causa aparente” debido a la ausencia de hallazgos etiopatológicos en las necropsias, y puede además afectar a fetos con un perfil de crecimiento normal, sin macrosomía evidente. Hay evidencias indirectas de que las muertes fetales en la diabetes se deben en gran parte a hipoxia intraútero. En este sentido, se ha demostrado una depleción significativa de las reservas de hierro en hígado, corazón y cerebro fetales tras muerte intraútero (82). Generalmente el riesgo de muerte fetal aumenta con peor control glucémico y con mayor desviación del peso fetal respecto a la media (83).

La eritropoyetina (Epo) regula la producción de eritrocitos en adultos y fetos. No se almacena y no cruza la placenta, por lo que los niveles fetales dependen de su producción y eliminación en el compartimento fetal (84). El aumento de los niveles de Epo se produce en respuesta a hipoxia, correlacionándose con la severidad de la misma (85). El feto se adapta a la hipoxia crónica mediante redistribución vascular y aumento de la síntesis de Epo para mantener la producción de hematíes.

Existen numerosos estudios que demuestran un aumento de la Epo en fetos de madres diabéticas, tanto en líquido amniótico como sangre de cordón (86-89). El origen de la hipoxia fetal crónica de la diabetes hay que buscarlo en el transporte de oxígeno materno-placentario y en el hiperinsulinismo fetal.

El aporte de oxígeno materno-placentario podría estar disminuido en la diabetes debido a una menor saturación materna de oxígeno arterial y a un aumento en la proporción de hemoglobina glicosilada, que tiene mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina normal (90).

En modelos animales y humanos, el hiperinsulinismo fetal mantenido aumenta las rutas metabólicas oxidativas de la glucosa, lo que consume los niveles arteriales de oxígeno (91-97). La infusión continua de insulina en fetos animales resulta en macrosomía y organomegalia selectiva, así como aumento de los niveles de Epo, con signos de hipoxia crónica (98). En estudios clínicos, el grado de aumento del peso neonatal se correlaciona directamente con los niveles de insulina, que a su vez se correlacionan con los niveles de Epo fetal (99,100). También se ha hallado en gestaciones diabéticas una correlación positiva entre la Epo y la leptina en

cordón umbilical, y negativa entre la leptina y la saturación de oxígeno en arteria umbilical. Estos hallazgos concuerdan con la hipótesis de que las condiciones hipóxicas, como las que se dan en la preeclampsia y en la diabetes, estimulan la producción de leptina (101).

1.4 PAPEL DE LA ECOGRAFÍA EN LA DG

El manejo clínico de la diabetes gestacional se basa en vigilancia del control glucémico materno y vigilancia fetal. Esta vigilancia fetal incluye la monitorización del crecimiento fetal, dirigida a evitar la macrosomía, que se considera que es la complicación más frecuente de la gestación diabética (102).

Clásicamente, los fetos de madres diabéticas se han controlado mediante la **estimación del peso fetal** mediante ecografía bidimensional. Sin embargo, en varios estudios sobre población diabética, se ha demostrado que la sensibilidad y la especificidad del peso fetal estimado por ecografía es relativamente baja (S 33-83%; E 77-98%) (103). Chauhan et al (104) en 2005 revisaron 20 artículos que calculaban la sensibilidad y especificidad del peso fetal estimado por ecografía de >4000 g para identificar a un feto macrosómico. La probabilidad post-test variaba ampliamente de 15% a 79%.

Se sabe que existe una asociación entre la macrosomía fetal y los niveles de insulina en líquido amniótico en tercer trimestre en la DG, y que las complicaciones diabéticas clásicas perinatales se correlacionan a su vez con los niveles de insulina en sangre de cordón umbilical. Farrell et al (105) investigaron si el peso fetal estimado por ecografía podría identificar aquellos neonatos con valores altos de insulina en líquido amniótico y por ello con más riesgo de complicaciones. En aquellos fetos identificados como de riesgo, se podría intensificar la terapia materna insulínica y con ello reducir el peso neonatal excesivo y las complicaciones asociadas. Sin embargo, en su estudio concluyeron que con los parámetros ecográficos clásicos no se conseguía correlacionar el dato de peso fetal estimado con la hiperinsulinemia fetal en líquido amniótico, por lo que la biometría fetal clásica es un dato con escaso valor para la identificación de riesgo de fetopatía diabética y predicción de complicaciones.

El cálculo de la adiposidad fetal podría desempeñar un papel en la diferenciación del feto que es grande para la edad gestacional de manera constitucional del feto

que es grande de manera patológica, como en la DG, y por tanto que tiene más riesgo de complicaciones metabólicas tanto al nacimiento como en su vida futura (106). El crecimiento de la masa grasa fetal se correlaciona estrechamente con el ambiente intrauterino, mientras que la masa magra se relaciona más con factores genéticos. La estimación de la composición corporal fetal sería un modo de evaluar el estado nutricional intrauterino y mejoraría la predicción de riesgos perinatales específicos tanto para condiciones de infra como se sobrecrecimiento (107). Estudios en neonatos de madres con DG (17) han demostrado que estos niños tienen un incremento de porcentaje de masa grasa al compararlos con niños de madres no diabéticas, y, por tanto, esas diferencias se podrían demostrar ya intraútero.

Es por ello que están surgiendo diversos **marcadores ecográficos alternativos** de fetopatía diabética que incluyen el cálculo del volumen o de la proporción de tejidos grasos.

Existen varios estudios recientes mediante ecografía tridimensional, que demuestran un mejor rendimiento de esta técnica sobre los estudios clásicos basados en ecografía bidimensional tanto para la estimación de peso fetal como para reflejar la masa grasa neonatal (108-112).

Dentro de estos marcadores ecográficos de adiposidad fetal se han descrito la valoración del área grasa seccional en brazo y muslo fetal, a nivel torácico, a nivel de la pared abdominal, el diámetro mejilla-mejilla, el cociente entre tejido graso y longitud de fémur, el grosor seccional del cordón umbilical y el volumen fraccional de miembros.

Higgins et al describieron que en gestantes diabéticas la medida del grosor de la pared abdominal fetal por ecografía junto con la medida de la circunferencia abdominal (CA) predecían mejor la macrosomía (88%), que si sólo se utilizaba la CA (70%) (113).

Abramowicz et al demostraron que en fetos macrosómicos la medida del diámetro mejilla-mejilla justifica más la variación en el peso al nacimiento que otros parámetros y que al incorporarla en el cálculo de la estimación del peso fetal mejora su exactitud (114).

Larciprete et al describieron diferencias estadísticamente significativas en valores que estimaban masa fetal grasa (sección grasa de brazo y muslo, a nivel abdominal

y subescapular) entre fetos de gestantes diabéticas y no diabéticas (115). Establecer unos valores de referencia en estos parámetros podría ayudar en el control metabólico y manejo de la DG.

Binbir et al estudiaron el área del cordón umbilical y de la gelatina de Wharton en un grupo de gestantes diabéticas y en un grupo control. Los valores eran significativamente más altos en fetos macrosómicos, pero sin establecer diferencias si eran diabéticos o no y sin relacionarse con los niveles de HbA1c (116).

Pagani et al (112) estudiaron la estimación del peso fetal en gestaciones con DG comparando la ecografía 2D basada en la fórmula de Hadlock y la ecografía 3D incorporando el cálculo del volumen fraccional del muslo fetal. La sensibilidad de ambos para predecir macrosomía fetal era similar (63% vs 84%, $p=0,22$), pero la especificidad sí que era significativamente superior con el volumen fraccional (89% vs 96%, $p=0,01$).

En conclusión, pese a los avances tecnológicos en el control del bienestar fetal, es necesario mejorar en la predicción de la macrosomía fetal diabética y en las alteraciones metabólicas que conlleva y que suponen un riesgo aumentado de complicaciones perinatales y a largo plazo. Sólo identificando intraútero esos fetos con mayor riesgo se podrían tomar medidas para modificarlo, y del mismo modo, identificando los fetos con bajo riesgo, disminuiríamos en esos casos la yatrogenia médica.

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

- **HIPÓTESIS 1:** La regulación del metabolismo materno, y de forma reactiva fetal, está alterada en la gestante con diabetes gestacional, y este fenómeno se refleja en los niveles de parámetros bioquímicos fetales relacionados con el aumento de la adiposidad (leptina, insulina, IGF1, péptido C) y con la hipoxia crónica (eritropoyetina, ferritina).
- **HIPÓTESIS 2:** El elevado peso materno se asocia a un riesgo aumentado de afectación fetal por diabetes gestacional. Existen marcadores analíticos maternos que permiten la predicción de fetopatía diabética.
- **HIPÓTESIS 3:** La ecografía obstétrica del feto de madre diabética puede detectar cambios morfológicos específicos de fetopatía diabética, mediante la medición de parámetros ecográficos selectivos 3D que determinan el aumento de masa grasa fetal. A su vez estos parámetros ecográficos 3D se correlacionan con los cambios bioquímicos fetales propios de la DG.

OBJETIVOS

- 1- Describir variaciones en los parámetros en sangre de cordón umbilical (leptina, insulina, péptido C, IGF-1, eritropoyetina y ferritina) en neonatos con percentil de peso superior al 75 y 90 en gestaciones con DG. Elaborar análisis de regresión univariante y multivariante para describir los factores neonatales independientes relacionados con el peso al nacimiento
- 2- Determinar el valor diagnóstico de factores clínicos y analíticos maternos (hemoglobina glicada, leptina, insulina, péptido C, IGF-1) para predecir peso neonatal por encima del percentil 75 y 90 en embarazos con DG. Elaborar análisis de regresión univariante y multivariante para describir los factores maternos independientes correlacionados con el peso al nacimiento. Establecer los puntos de corte óptimos de estos marcadores maternos para predecir peso al nacimiento, definiendo su sensibilidad, especificidad, likelihood ratio positivo y negativo.

- 3- Establecer relaciones entre los parámetros analíticos maternos durante la gestación y los parámetros analíticos de cordón al nacimiento en gestaciones diabéticas, mediante análisis de regresión univariantes y multivariantes; es decir, analizar el valor predictivo de factores maternos para variaciones de parámetros bioquímicos de cordón.
- 4- Determinar el valor diagnóstico de factores ecográficos clásicos (CA y PFE) y específicos de compartimento graso (grosor de tejido subcutáneo, diámetro mejilla-mejilla, área de gelatina de Wharton, áreas seccionales y volúmenes fraccionales total, graso y magro de los miembros) para predecir peso neonatal por encima del percentil 75 y 90 en gestaciones con DG. Elaborar análisis de regresión univariante y multivariante para describir los factores ecográficos independientes correlacionados con el peso al nacimiento. Establecer los puntos de corte óptimos de estos marcadores ecográficos para predecir peso al nacimiento, definiendo su sensibilidad, especificidad, likelihood ratio positivo y negativo.
- 5- Establecer relaciones entre los parámetros ecográficos durante la gestación y los parámetros analíticos de cordón al nacimiento en gestaciones diabéticas, mediante análisis de regresión lineal univariantes y multivariantes; es decir, analizar el valor predictivo de factores ecográficos para variaciones de parámetros bioquímicos de cordón.

Proponemos un estudio sistemático para determinar el valor predictivo de los marcadores epidemiológicos, bioquímicos maternos y ecográficos en relación a la fetopatía diabética, que se manifiesta con pesos neonatales aumentados y con perfiles metabólicos alterados.

3.1 PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo de pacientes diagnosticadas de diabetes gestacional en el Hospital Universitario Quirón Madrid (Unidad de Alto Riesgo Obstétrico) entre septiembre de 2012 y septiembre de 2014.

El estudio fue autorizado por el comité de ética del hospital Quirón Madrid y del Hospital Universitario Puerta de Hierro (anexo 1 y 2). A cada paciente se le informaba verbalmente y por escrito del contenido del estudio y de la posibilidad de denegar el consentimiento una vez firmado, y por tanto de salir del estudio voluntariamente sin que ello afectase a sus cuidados médicos (anexo 3). La inclusión o no en el estudio no modificó el manejo clínico de la gestación en cuanto al tratamiento de la diabetes, finalización del mismo o manejo del parto. Las pacientes fueron codificadas para la preservación de datos y como tal fueron tratadas en la base de datos.

El screening de la DG se llevó a cabo en población obstétrica general mediante sobrecarga oral de 50 g de glucosa entre las semanas 24-28 de edad gestacional. Un valor igual o superior a 140 mg/dl de glucemia a la hora se consideró positivo. A aquellas gestantes con screening positivo se les realizó sobrecarga oral de 100 g de glucosa de 3 horas. Las que cumplían los criterios recogidos por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (1) fueron diagnosticadas de DG y derivadas a la unidad de alto riesgo obstétrico del hospital.

El seguimiento clínico se realizó conjuntamente con Endocrinología; inicialmente se pautó tratamiento dietético y ejercicio y se indicó autocontroles pre y postprandiales de glucemia. Los objetivos del control metabólico fueron glucemias basales <95 mg/dl, postprandiales a la hora <140 mg/dl y a las dos horas <120 mg/dl. En aquellas en las que no se consiguió un control glucémico adecuado o con sospecha de macrosomía fetal se pautó terapia insulínica.

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes: diabetes mellitus pregestacional, hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, gestación múltiple, evidencia ecográfica de malformaciones congénitas y crecimiento intrauterino restringido.

A todas las pacientes remitidas con el diagnóstico de diabetes gestacional bajo los anteriores criterios se les ofreció participar en el presente estudio. En cada paciente se procedió a la recogida de datos de la historia clínica obstétrica y neonatal, a la realización de una ecografía de alta resolución en tercer trimestre (entre semana 32-34) incluyendo volumetrías en 3D y a la realización de una analítica materna y neonatal incluyendo los parámetros que se comentarán a continuación. Se registran también las pacientes perdidas a lo largo del proceso.

En cada gestante se registraron los siguientes datos a partir de la historia clínica:

- Edad
- Peso materno inicial (definido como el primer valor de peso materno, en kilogramos, registrado en la gestación)
- Peso materno final (definido como el último valor de peso materno, en kilogramos, registrado antes del término de la gestación)
- Ganancia de peso (la diferencia entre los dos anteriores)
- Talla
- Índice de masa corporal (IMC) inicial (en kilogramos/metros cuadrados)
- IMC final
- Ganancia de IMC (diferencia entre los dos valores previos)
- Necesidad de tratamiento insulínico (sí/no)

Entre la semana 32+0 y 34+0 de edad gestacional se realizó una extracción de sangre venosa periférica a todas las gestantes incluidas en el estudio. Se recogieron los siguientes parámetros analíticos maternos: hemoglobina glicosilada (HbA1c), leptina, insulina, péptido C, IGF1. La metodología utilizada para la determinación de estos valores es descrita en la próxima sección.

Entre la semana 32+0 y 34+0 de edad gestacional se realizó una ecografía de alta resolución a todas las gestantes en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Universitario Quirón Madrid por ecografistas con nivel IV acreditado. En dicha

ecografía se recogieron los siguientes parámetros ecográficos: biometría fetal clásica (diámetro biparietal-DBP-, circunferencia cefálica- CC-, circunferencia abdominal-CA-, longitud de fémur-LF), peso fetal estimado, diámetro “cheek to cheek”, área del cordón umbilical, área de los vasos del cordón umbilical, área de la gelatina de Wharton, grosor del tejido celular subcutáneo a nivel cefálico y abdominal, sección fraccional total, grasa y magra de miembro superior e inferior, y volumen fraccional total, graso y magro de miembro superior e inferior. La metodología utilizada es descrita más adelante.

Las gestantes fueron seguidas durante el ingreso de parto y se procedió a recoger datos clínicos de la historia clínica, y extracción de sangre de cordón umbilical para el análisis de parámetros bioquímicos neonatales.

Para cada neonato se registraron los siguientes datos de la historia clínica pediátrica: edad gestacional al nacimiento (semanas), tipo de parto (eutócico, instrumental o cesárea), género, peso al nacimiento, percentil de peso al nacimiento (siguiendo las tablas de pesos neonatales por edad gestacional corregidas por sexo que se aplican en nuestra población por la Sociedad Española de Pediatría (117))(tabla 3A y 3B), pH en la arteria umbilical, puntuación en el test de Apgar al minuto uno y cinco, necesidad y tipo de reanimación neonatal.

TABLA 3A y 3B: TABLAS ESPAÑOLAS DE PESOS NEONATALES SEGÚN EDAD GESTACIONAL

Embarazo único sexo masculino. Distribución percentilar

Semanas	3	5	10	25	50	75	90	95	97
26	655	655	720	790	880	960	1000	1065	1065
27	650	710	800	870	930	1105	1200	1225	1270
28	690	730	800	930	1115	1230	1360	1400	1515
29	900	900	950	1210	1325	1480	1660	2080	2080
30	950	950	1060	1240	1500	1760	2000	2650	2900
31	1115	1200	1290	1450	1630	1900	2260	2855	3160
32	1080	1100	1210	1520	1800	1968	2375	2480	2610
33	1250	1315	1440	1820	2050	2305	2705	2858	2990
34	1430	1535	1800	2045	2300	2570	2820	3000	3100
35	1650	1800	1990	2285	2523	2825	3050	3200	3360
36	1900	1990	2200	2450	2700	3000	3300	3510	3640
37	2150	2300	2470	2700	2980	3240	3500	3670	3800
38	2400	2500	2650	2900	3150	3420	3660	3835	3930
39	2580	2700	2820	3050	3300	3570	3840	4000	4100
40	2690	2780	2920	3150	3410	3700	3950	4100	4200
41	2720	2800	2980	3230	3500	3800	4050	4200	4310
42	2800	2900	3050	3260	3553	3850	4100	4270	4390
43	2760	2860	2950	3200	3525	3825	4100	4300	4350

Embarazo único sexo femenino. Distribución percentilar

Semanas	3	5	10	25	50	75	90	95	97
26	670	670	690	763	850	975	1070	1125	1125
27	715	715	720	775	923	1063	1125	1170	1170
28	730	750	750	850	1100	1225	1510	1530	1600
29	845	845	850	975	1165	1385	1570	2470	2470
30	970	990	1010	1180	1365	1580	2100	3135	3220
31	1140	1160	1245	1400	1610	1970	2225	3100	3250
32	1160	1195	1250	1525	1833	2050	2385	2670	2940
33	1150	1300	1470	1750	1950	2200	2300	2425	2450
34	1300	1410	1625	1975	2200	2530	2810	2950	3075
35	1600	1745	1930	2180	2445	2700	2995	3205	3350
36	1750	1840	2050	2340	2600	2883	3200	3350	3470
37	2100	2200	2350	2600	2870	3130	3400	3555	3700
38	2300	2400	2550	2800	3050	3300	3550	3750	3860
39	2500	2550	2700	2910	3170	3440	3700	3850	3950
40	2600	2680	2800	3020	3270	3540	3800	3950	4040
41	2650	2740	2870	3100	3370	3650	3900	4050	4160
42	2640	2715	2880	3145	3400	3680	3945	4110	4220
43	2650	2710	2790	3000	3240	3550	3880	4020	4130

Para el análisis estadístico se establecieron dos puntos de corte para el percentil del peso neonatal, los percentiles 75 y 90, para conseguir una potencia estadística adecuada ajustada al tamaño muestral.

En el parto, inmediatamente tras el clampaje del cordón umbilical, se recogió una muestra de sangre de la vena umbilical. Se procedió a una limpieza local de la zona de punción y se extrajeron 20 cc de sangre en tubo de bioquímica de citrato en la que se analizaron los siguientes parámetros fetales: leptina, insulina, péptido C, IGF1, eritropoyetina y ferritina. Se consideró una muestra adecuada para el estudio si se obtuvieron al menos 20 cc de sangre umbilical en los primeros 3 minutos tras el clampaje del cordón umbilical. La muestra fue procesada en el laboratorio en los primeros 20 minutos tras la extracción. La técnica es descrita posteriormente.

No se registraron las posibles complicaciones en la evolución del neonato como resultados primarios del presente estudio debido a que no se protocolizó un manejo clínico neonatal específico para este estudio. No se definió un punto de corte para diagnosticar o tratar la hipoglucemia o la ictericia neonatales.

3.2 METODOLOGÍA PARA LA DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

La HbA1c fue determinada por cromatografía líquida de alta resolución y expresada en porcentaje (%) y en mmol/mol. La leptina fue medida por enzimoimmunoanálisis y expresada en ng/mL. La insulina se determinó por inmunoensayo por quimioluminiscencia y se expresó en μ U/mL. La IGF1 también se midió por inmunoensayo por quimioluminiscencia y se expresó en ng/mL, al igual que el péptido C. La misma técnica fue utilizada para cuantificar la eritropoyetina, que se expresó en mUI/mL. La ferritina se cuantificó por turbidimetría y se expresó en ng/mL. Los reactivos, instrumentos y casas comerciales se adjuntan en la tabla 4.

TABLA 4: TÉCNICAS DE LABORATORIO

Parámetro	Unidades	Método	Reactivo	Instrumento	Marca comercial
Leptina	ng/mL	Enzimoinmunoanálisis	DBC	Triturus eia analyzers	Grifols
Insulina	μU/mL	Inmunoensayo por Quimioluminiscencia	Siemens	ADVIA Centaur XP	Siemens
IGF-1	ng/mL	Inmunoensayo por Quimioluminiscencia	Liason	Liason analyzer	Diasorin
Peptido C	ng/mL	Inmunoensayo por Quimioluminiscencia	Siemens	Immulite 2000	Siemens
Eritropoyetina	mUI/mL	Inmunoensayo por Quimioluminiscencia	Siemens	Immulite 2000	Siemens
Ferritina	ng/mL	Turbidimetría	Beckman Coulter	Olympus AU640	Beckman Coulter
HbA1c	%	Cromatografía líquida de alta resolución	Bio-Rad	Variant II	Bio-Rad

3.3 METODOLOGÍA PARA LA DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS ECOGRÁFICOS

El examen ecográfico se llevó a cabo por personal especializado con nivel IV en un equipo General Electric Voluson 730 y un Voluson E6 (GE Healthcare, Milwaukee, WI). Se realizó una ecografía a cada paciente entre la semana 32+0 y 34+0 y sólo una medida de cada parámetro fue incluida en el análisis estadístico.

La gestación fue datada por el primer día de la fecha de la última regla y confirmada por la medida de la longitud craneorraquídea en el primer trimestre (118).

1. **Parámetros ‘clásicos’ biométricos.** Los parámetros biométricos clásicos incluyeron:

- **Diámetro biparietal:** se obtiene en un corte axial de la cabeza fetal a nivel de los núcleos talámicos y del cavum del septum pellucidi, colocando los calipers en mitad del espesor de cada hueso parietal (119).
- **Circunferencia abdominal:** se mide en una sección transversal abdominal que incluye el estómago fetal, la columna vertebral y una porción profunda de la vena umbilical (en forma de U) (120).

- Longitud de fémur: se determina en la longitud de la diáfisis femoral, excluyendo la epífisis femoral distal (121).

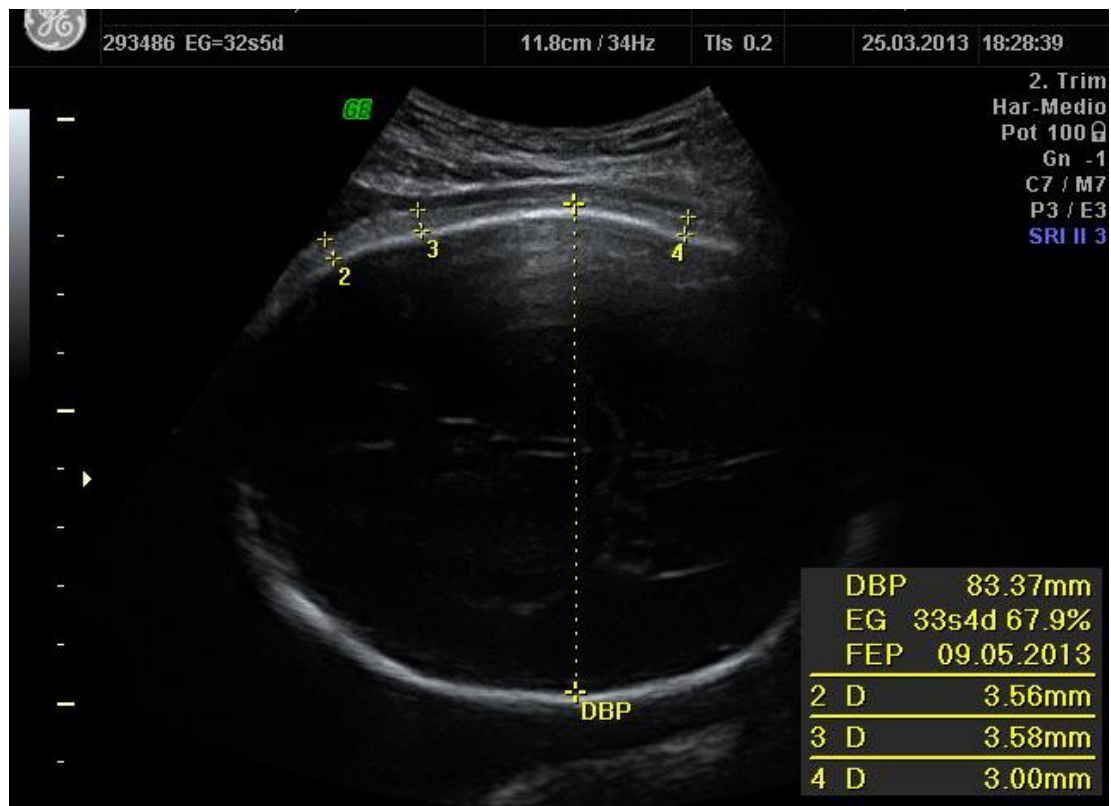
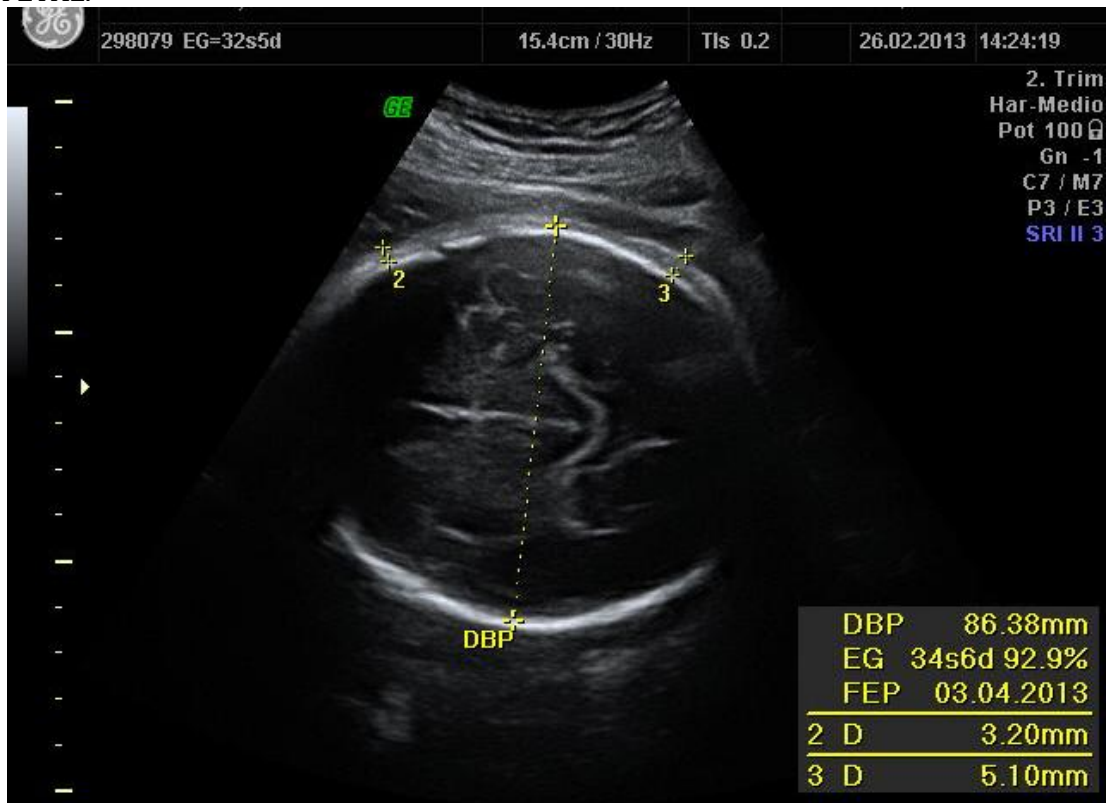
El peso fetal estimado (PFE) se obtuvo utilizando la fórmula de Hadlock que incluye las medidas del DBP, CA y LF (122).

2. Medida del grosor de tejido celular subcutáneo. La medida del grosor del tejido celular subcutáneo se realizó a nivel abdominal y a nivel cefálico (figuras 6 y 7) (123). A nivel abdominal, se obtiene un corte axial como el utilizado para medir la CA. La pared abdominal tiene que estar en contacto con el líquido amniótico y no con brazos o piernas fetales. El grosor del tejido celular subcutáneo se mide colocando un calíper exactamente entre el líquido amniótico y la piel fetal y el otro calíper entre la capa de grasa subcutánea y la cara anterior del hígado fetal en contacto con la pared abdominal anterior, a unos 2-3 cm lateral a la inserción del cordón. De igual modo, en el corte de la medida del DPB, se coloca un calíper entre el líquido amniótico y la piel fetal y el otro entre la capa de grasa subcutánea y el hueso parietal.

FIGURA 6A Y 6B: MEDIDA DE TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO A NIVEL ABDOMINAL



FIGURA 7A Y 7B Y : MEDIDA DE TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO A NIVEL DE CALOTA FETAL.



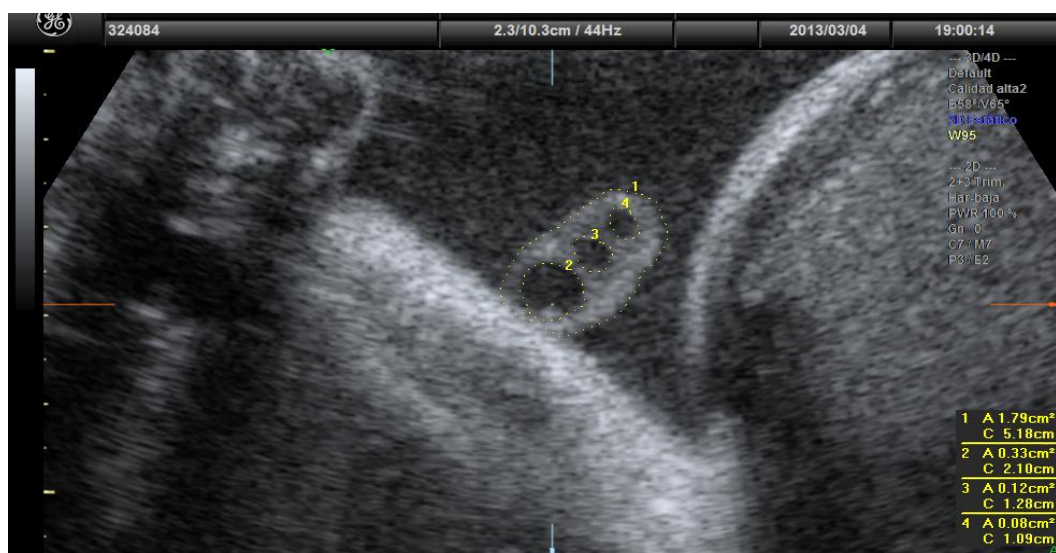
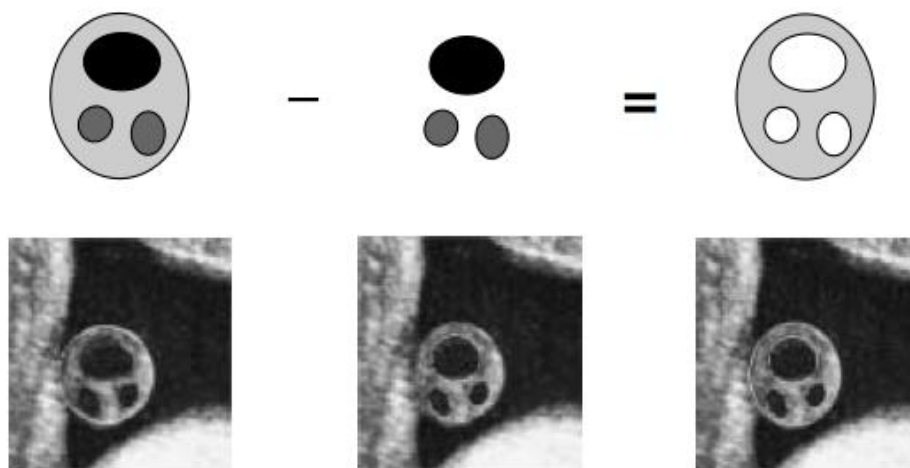
3. **Diámetro cheek-to-cheek.** El diámetro cheek-to cheek se obtuvo en un corte ecográfico coronal de la cara a nivel del labio superior y fosas nasales. Se mide la distancia entre los extremos de las mejillas (figura 8A). Si no se identifica adecuadamente toda la distancia, se puede hacer unilateral y multiplicar por dos (figura 8B) (124).

FIGURAS 8A Y 8B: MEDIDA DEL DIÁMETRO CHEEK TO CHEEK



4. **Área seccional de cordón umbilical.** El área seccional del cordón umbilical, de las arterias umbilicales y de la vena umbilical se midió en un corte transverso cercano a la inserción del cordón en la pared abdominal (125). El área de la gelatina de Wharton se obtiene de la diferencia del área total menos el área de los vasos (figura 9A Y B).

FIGURA 9A Y 9B: CÁLCULO DEL ÁREA DE GELATINA DE WHARTON



5. **Áreas seccionales y volúmenes fraccionales de miembros fetales.** Los volúmenes 3D se obtuvieron de los miembros superior e inferior. El barrido se obtuvo de un corte sagital en el que se visualizara la totalidad de la diáfisis humeral o femoral y los tejidos blandos, rodeados preferiblemente por líquido amniótico y sin ejercer presión. La profundidad de la imagen y la magnificación se

ajustaron para que el volumen de interés ocupara al menos dos tercios de la pantalla. El foco acústico se colocó cerca de la diáfisis humeral o femoral. La adquisición del volumen se hizo mientras la gestante mantenía la respiración, para no contaminar con movimientos maternos. Los volúmenes fueron archivados para su análisis offline utilizando posteriormente el software 4D View 10.5BT12, GE Healthcare.

Tal como describió Lee (110), las medidas de los volúmenes fraccionales se basan en el 50% de la diáfisis humeral o 50% de la diáfisis humeral. Cada volumen parcial se divide en 5 secciones equidistantes que se centran a lo largo del brazo o de la pierna. Los bordes del tejido celular subcutáneo se potencian usando un filtro de color sepia con ajustes adicionales para el brillo y el contraste. Los volúmenes fraccionales se calculan una vez que se ha trazado manualmente el área de cada sección en una visión transversal de la extremidad.

De ese modo se obtuvieron los volúmenes fraccionales totales. Para calcular el volumen fraccional magro central (músculo y hueso) se trazaba en cada una de las 5 secciones el área delimitada por el límite entre el tejido celular subcutáneo graso y el tejido muscular. Por último, el volumen fraccional graso se obtiene de la diferencia de los dos anteriores (total menos magro) (figuras 10-12).

FIGURA 10A ESQUEMA DE AREA SECCIONAL DE MIEMBRO INFERIOR: PARTES GRASA, MAGRA Y TOTAL

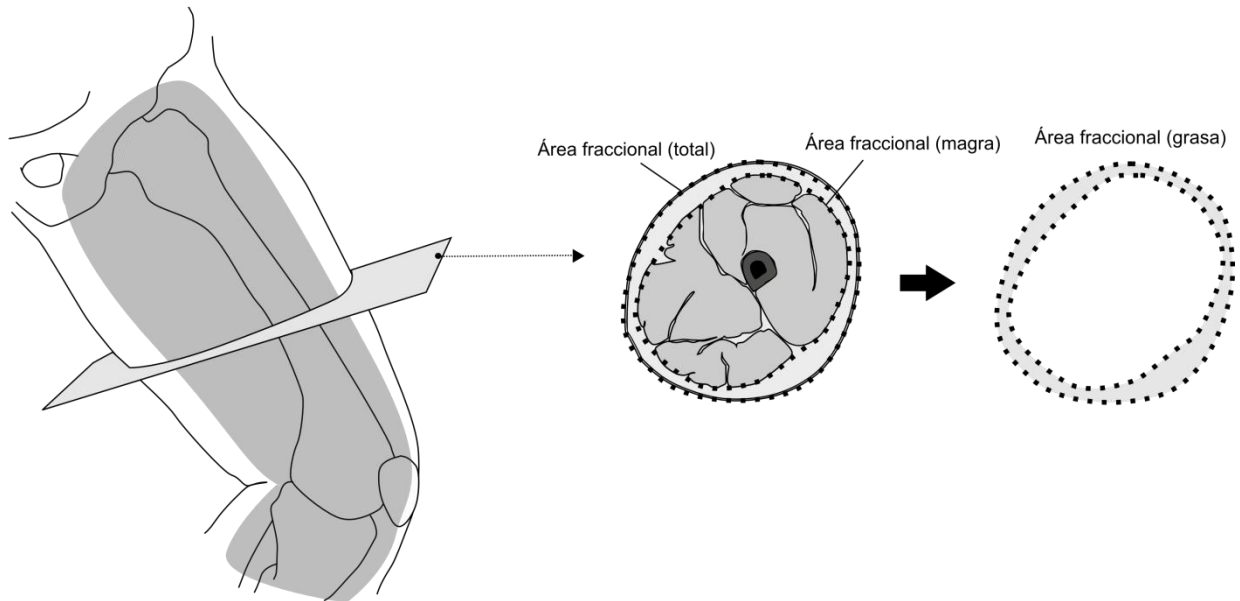


FIGURA 10B ESQUEMA DE VOLUMEN FRACCIONAL DE MIEMBRO INFERIOR: PARTES GRASA, MAGRA Y TOTAL

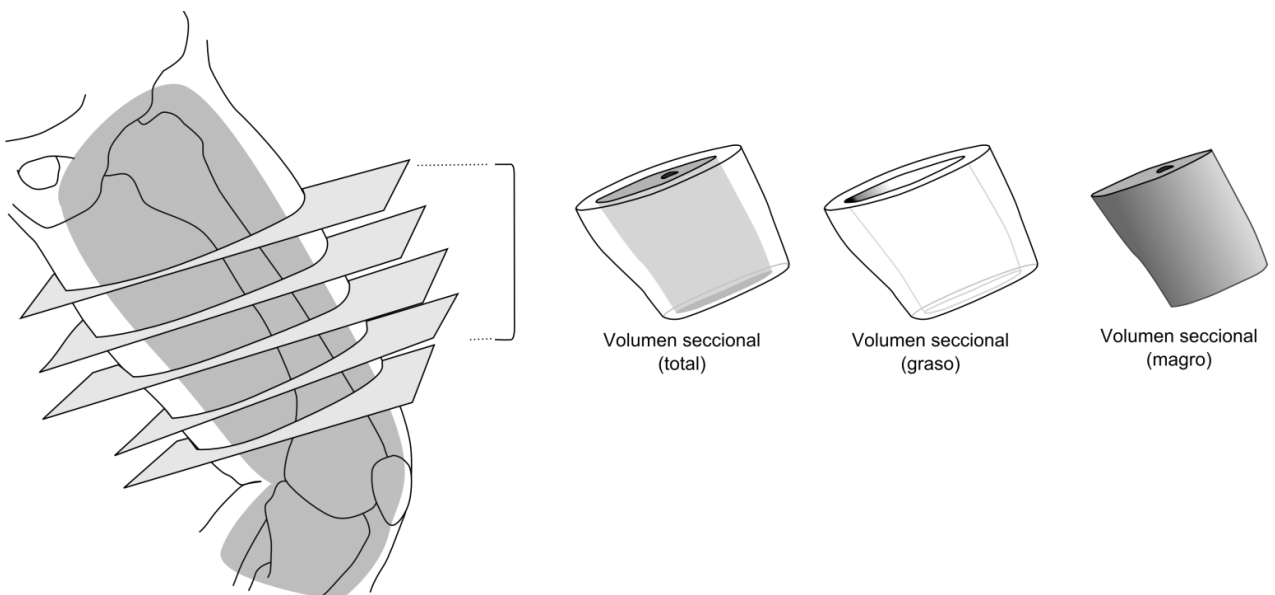


FIGURA 11: VOLUMEN FRACCIONAL TOTAL

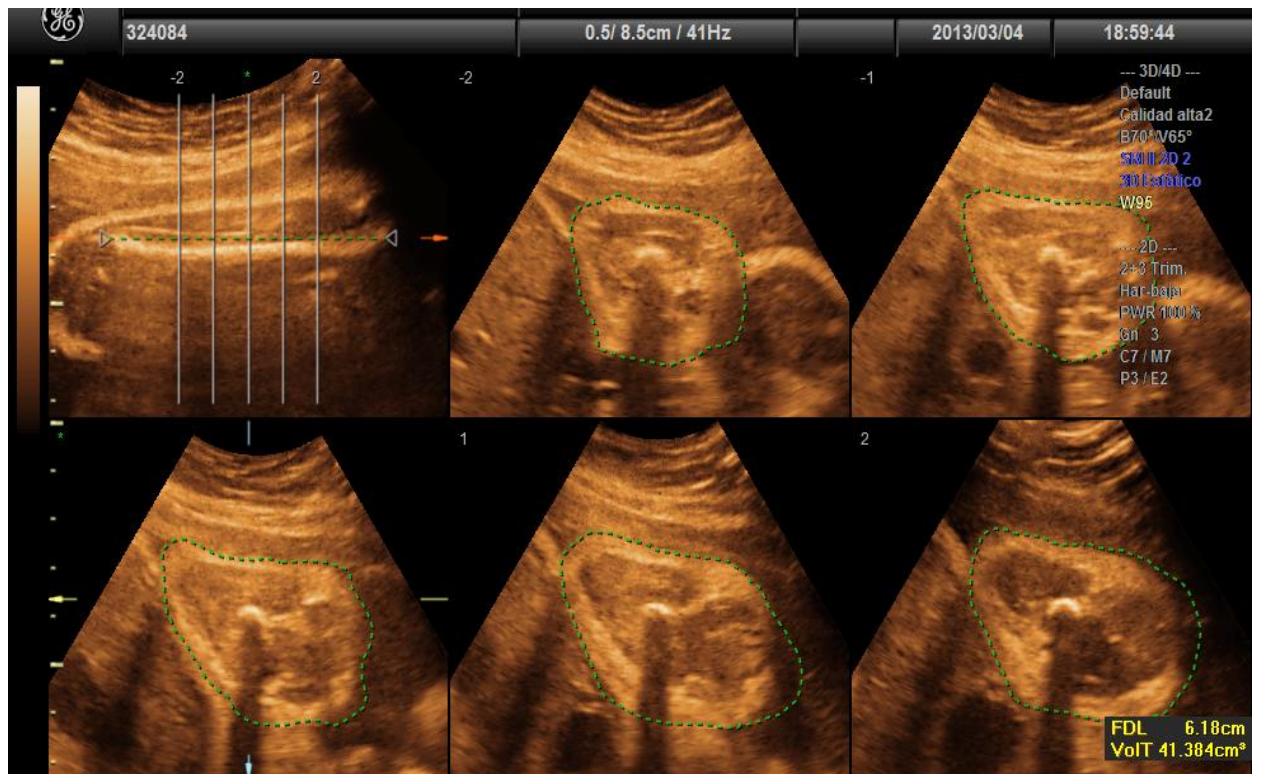
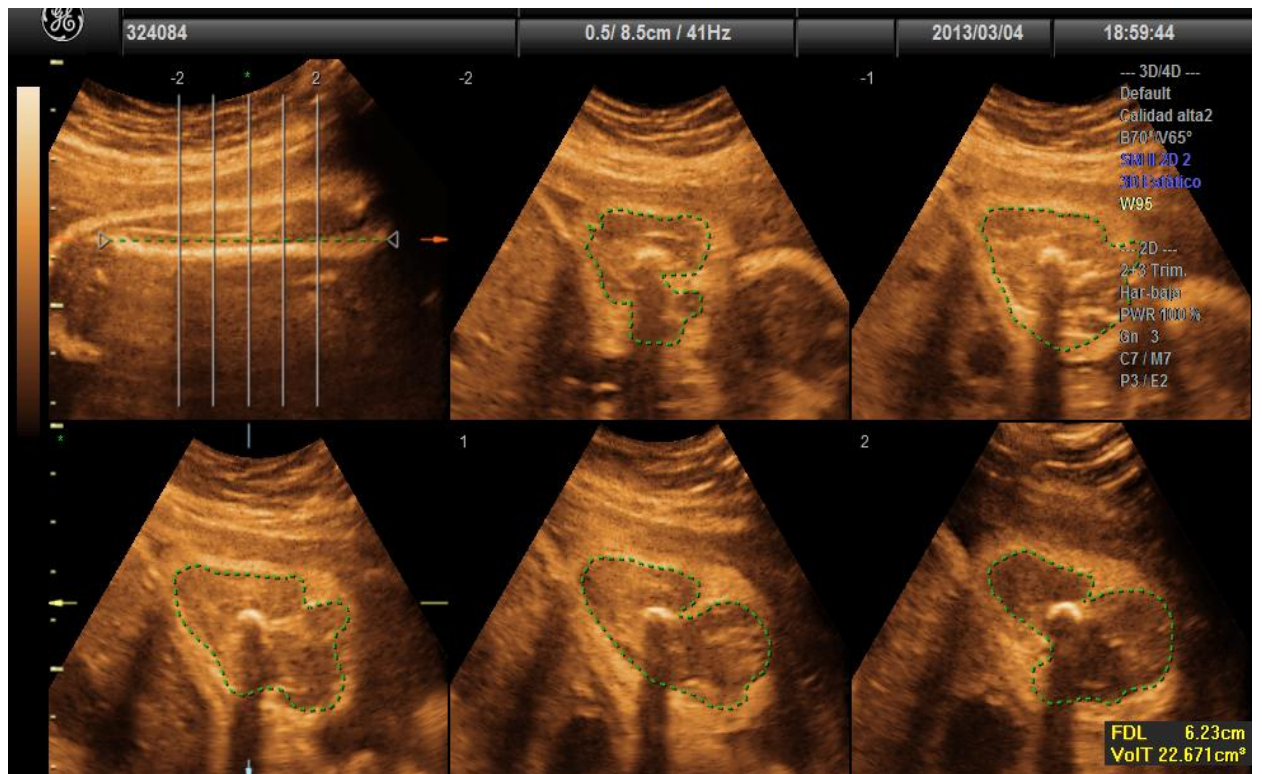


FIGURA 12 VOLUMEN FRACCIONAL MAGRO



Para las secciones fraccionales de miembro superior e inferior (115, 126), se utilizó la sección transversal que coincidía con el 50% de la diáfisis de húmero y de femur. En dicha sección se trazaba tanto el área total, delimitada por el límite entre el líquido amniótico y la piel total, como el área magra central (músculo y hueso), delimitada por el límite entre tejido graso subcutáneo y músculo (figuras 13 y 14). La sección fraccional grasa se obtiene de la diferencia de los dos anteriores (total menos magra).

FIGURA 13: SECCIÓN FRACCIONAL MIEMBRO SUPERIOR

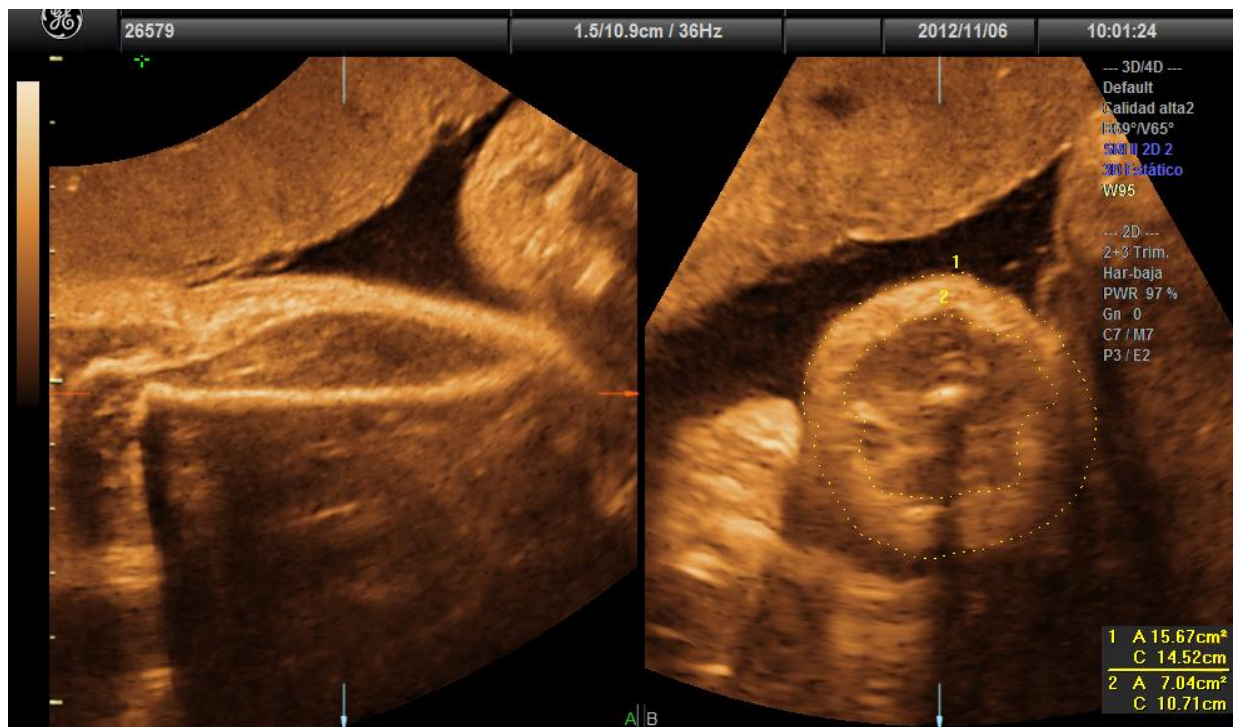


FIGURA 14: SECCIÓN FRACCIONAL MIEMBRO INFERIOR



3.4 ESTADÍSTICA

Los resultados cuantitativos se expresaron como media \pm desviación estándar y los cualitativos como números y porcentajes. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smimov para comprobar la normalidad de la distribución de las variables continuas.

A. PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS

Los factores clínicos y analíticos maternos y neonatales se compararon por grupos de percentil de peso al nacimiento (p75 y p90). Se usó el test t de Student para comparar los parámetros cuantitativos entre neonatos con un percentil de peso al nacimiento mayor y menor al percentil 75 y mayor y menor al percentil 90. Se llevó a cabo el test de chi cuadrado para las variables discretas. Se realizaron modelos basados en curvas ROC (area under the receiver operating characteristic) para la predicción de esos resultados para factores maternos. No se calcularon

curvas ROC para factores neonatales ya que éstos no son útiles como factores predictivos de peso neonatal. Para cada modelo ROC, se expresó como resultado el área bajo la curva (AUC) y su significación estadística (p).

Se utilizaron análisis de regresión lineal univariante para determinar la asociación entre el peso neonatal y el percentil de peso neonatal como variables continuas con los factores clínicos y analíticos maternos y neonatales. Para cada asociación se expresó como resultado el intervalo al 95% de confianza del coeficiente de regresión no ajustado (b) y su significación estadística (p). Los factores que registraron una $p < 0.20$ con análisis univariante fueron incluidos en el modelo de análisis multivariante. Se desarrollaron dos modelos multivariables independientes con factores maternos y neonatales para la predicción de peso y percentil neonatal.

También se realizaron análisis de regresión lineal univariable y multivariable para determinar la asociación entre factores clínicos y analíticos maternos y factores analíticos neonatales, con criterios metodológicos similares a los descritos anteriormente.

B. PARÁMETROS ECOGRÁFICOS

Se calculó la media \pm la desviación estándar de cada parámetro ecográfico por grupos de percentil de peso al nacimiento (p75 y p90). Se utilizó el test t de Student para comparar los parámetros ecográficos entre neonatos con un percentil de peso al nacimiento mayor y menor al percentil 75 y mayor y menor al percentil 90.

Se realizaron modelos basados en curvas ROC (area under the receiver operating characteristic) para la predicción de peso neonatal para parámetros ecográficos. Para cada modelo ROC, se expresó como resultado el área bajo la curva (AUC) y su significación estadística (p).

Se establecieron los puntos de corte óptimos de cada parámetro (con máxima sensibilidad y especificidad), definiendo también los valores de likelihood ratio positivo y negativo (LHR+, LHR-)

La sensibilidad nos indica la capacidad de nuestro estimador para dar como casos positivos los casos realmente enfermos; proporción de enfermos correctamente identificados. Es decir, la sensibilidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos. En nuestro estudio sería la capacidad de la ecografía para detectar fetos con percentil de peso superior a 75 y 90.

La especificidad nos indica la capacidad de nuestro estimador para dar como casos negativos los casos realmente sanos; proporción de sanos correctamente identificados. Es decir, la especificidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos. En nuestro estudio sería la capacidad del parámetro ecográfico para detectar fetos no macrosómicos (percentil de peso inferior a 75 y 90).

LHR + compara la probabilidad de que un paciente enfermo presente un resultado positivo comparado con la probabilidad de que el resultado positivo se presente en un individuo sano. Es decir, en nuestro estudio, la probabilidad de que un feto macrosómico presente un valor alterado de un parámetro ecográfico comparado con la probabilidad de que ese valor alterado alterado se presente en un feto no macrosómico.

LHR- compara la probabilidad de que un paciente enfermo presente un resultado negativo comparado con la probabilidad de que el resultado negativo se presente en un individuo sano. En nuestro estudio, la probabilidad de que un feto macrosómico presente un valor normal de un parámetro ecográfico comparado con la probabilidad de que ese valor normal se presente en un feto no macrosómico.

Se utilizaron análisis de regresión lineal univariante para determinar la asociación entre el peso neonatal y el percentil de peso neonatal como variables continuas con los parámetros ecográficos. Para cada asociación se expresó como resultado el intervalo al 95% de confianza del coeficiente de regresión no ajustado (b) y su significación estadística (p). Los factores que registraron una $p < 0.20$ con análisis univariante fueron incluidos en el modelo de análisis multivariante.

También se realizaron análisis de regresión lineal univariable y multivariable para determinar la asociación entre parámetros ecográficos y factores analíticos neonatales, con criterios metodológicos similares a los descritos anteriormente.

La significación estadística se consideró con un valor $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software SPSS 18.0 por personal especializado.

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Un total de 50 pacientes con DG fueron reclutadas durante el periodo del estudio. Una de ellas finalizó su gestación en otro centro, por lo que se perdieron los datos clínicos y analíticos del recién nacido. De los 49 neonatos restantes se obtuvieron los datos clínicos y analíticos descritos en material y métodos.

Los datos demográficos se muestran en la tabla 5. En las gestantes se observa una media de IMC inicial de 24.8 kg/m² (límite superior de la normalidad), y una media de incremento de peso de 9.8 kg. El 49% requirió tratamiento con insulina por no alcanzar adecuadamente los controles metabólicos o bien por sospecha de macrosomía fetal.

El parto tuvo lugar, de media, en la semana 38.9 (± 1.25), y el índice de cesáreas fue de un 16.3%, con un 26.8% de partos instrumentales (incluyendo ventosa, fórceps y espátulas).

En cuanto a los recién nacidos, la media de peso al nacimiento fue de 3138 g (± 405.81), con un 36.7% por encima del percentil 75 de peso y un 12.2% por encima del percentil 90. Los resultados neonatales inmediatos fueron adecuados, incluyendo pH de arteria umbilical y test de Apgar y ningún neonato precisó reanimación invasiva.

TABLA 5: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

DATOS MATERNOS	N= 50
Edad (años)	34.82 ±4.04
Terapia insulínica	48.0% (24/50)
Peso inicial (kg)	66.95 ±16.30
Peso final (kg)	73.70 ±14.83
Ganancia de peso (kg)	9.83 ±10.60
IMC inicial (kg/m ²)	24.88 ±5.46
IMC final (kg/m ²)	27.55 ±5.03
Ganancia de IMC	2.98 ±0.96
DATOS DEL PARTO	N= 49
Edad gestacional al parto (semanas)	38.91 ±1.25
Tasa de cesáreas	16.3% (8/49)
Tasa de parto instrumental	26.8% (11/49)
DATOS NEONATALES	N= 49
Hombre	42.8% (21/49)
Mujer	57.1% (28/49)
Peso al nacimiento (g)	3138.16 ±405.81
Percentil de peso al nacimiento	49.14 ±29.72
Percentil de peso al nacimiento ≥75	36.7% (18/49)
Percentil de peso al nacimiento ≥90	12.2% (6/49)
pH arteria umbilical	7.29 ±0.07
Puntuación Apgar (1')	8.89 ±0.54
Puntuación Apgar (5')	9.85 ±0.35
Reanimación neonatal invasiva	0%

4.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

A-PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS

A.1 Correlación de parámetros bioquímicos de cordón umbilical con peso al nacimiento

De todos los recién nacidos de madres diabéticas, 36.7% (18/49) tuvieron un percentil de peso al nacimiento ≥ 75 y 12.2% (6/49) un percentil ≥ 90 . La tabla 6 muestra las variaciones en los factores clínicos y analíticos neonatales al ajustar por el percentil de peso neonatal por encima del 75 y 90, respectivamente.

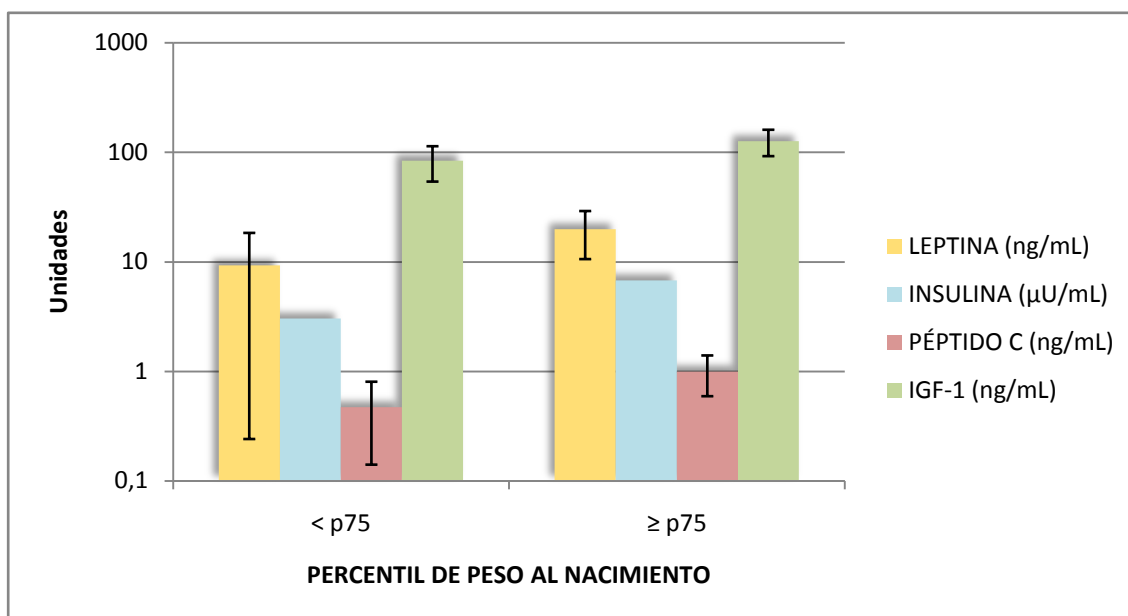
TABLA 6: FACTORES NEONATALES POR GRUPOS DE PERCENTIL DE PESO AL NACIMIENTO

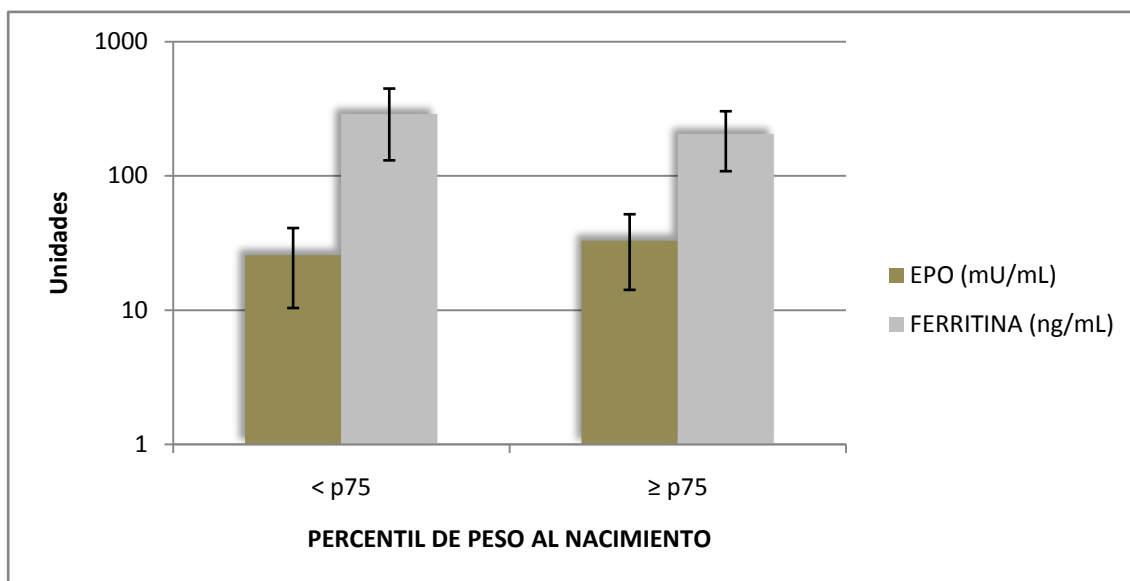
	PERCENTIL DE PESO NEONATAL 75					PERCENTIL DE PESO NEONATAL 90				
	Media \pm DS			Curva ROC		Media \pm DS			Curva ROC	
	≥ 75	< 75	p	AUC	p	≥ 90	< 90	p	AUC	p
FACTORES CLÍNICOS NEONATALES										
Peso neonatal (g)	3519.16 ± 224.82	2916.93 ± 311.73	< 0.001 (*)	-	-	3697.50 ± 148.85	3060.11 ± 366.93	< 0.001 (*)	-	-
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	38.88 ± 1.13	38.93 ± 1.34	0.89	-	-	38.16 ± 0.98	39.02 ± 1.26	0.09	-	-
Tasa de cesáreas	27.7% (5/18)	10.0% (3/31)	0.12	-	-	33.3% (2/6)	14.0% (6/43)	0.25	-	-
Tasa de parto instrumental	33.3% (5/13)	21.4% (6/28)	0.28	-	-	50.0% (2/4)	24.3% (9/37)	0.28	-	-
pH arteria umbilical	7.31 ± 0.09	7.29 ± 0.06	0.37	-	-	7.29 ± 0.14	7.29 ± 0.06	0.94	-	-
Apgar (1')	8.77 ± 0.73	8.96 ± 0.40	0.32	-	-	9.00 ± 0.00	8.88 ± 0.58	0.20	-	-
Apgar (5')	9.83 ± 0.38	9.87 ± 0.34	0.73	-	-	9.83 ± 0.40	9.86 ± 0.35	0.88	-	-
FACTORES ANALÍTICOS DE CORDÓN NEONATALES										
Leptina (ng/mL)	19.72 ± 9.19	9.25 ± 9.01	0.01 (*)	-	-	24.40 ± 10.39	11.35 ± 9.10	0.01 (*)	-	-
Insulina (μ U/mL)	6.72 ± 3.75	3.02 ± 4.13	0.03 (*)	-	-	8.50 ± 3.83	3.82 ± 4.14	0.07	-	-
Péptido C (ng/mL)	0.99 ± 0.40	0.47 ± 0.33	0.003 (*)	-	-	1.30 ± 0.50	0.58 ± 0.35	0.004 (*)	-	-
IGF1 (ng/mL)	125.59 ± 33.95	83.30 ± 29.62	0.005 (*)	-	-	127.05 ± 47.10	95.10 ± 34.13	0.27	-	-
Eritropoyetina (mU/mL)	32.95 ± 18.80	25.62 ± 15.25	0.31	-	-	32.02 ± 18.43	27.89 ± 16.85	0.66	-	-
Ferritina (ng/mL)	205.40 ± 97.14	288.33 ± 157.92	0.11	-	-	132.25 ± 79.68	278.57 ± 138.62	0.02 (*)	-	-

En esta serie no hubo diferencias entre grupos con respecto a los parámetros clínicos neonatales inmediatos. Se observa una tendencia no significativa hacia una mayor tasa de cesáreas en los recién nacidos por encima del percentil 75 y 90, así como una leve tendencia a mayor tasa de parto instrumental, pero sin existir diferencias ni en cuanto edad gestacional al parto ni en cuanto a pH o test de Apgar neonatales.

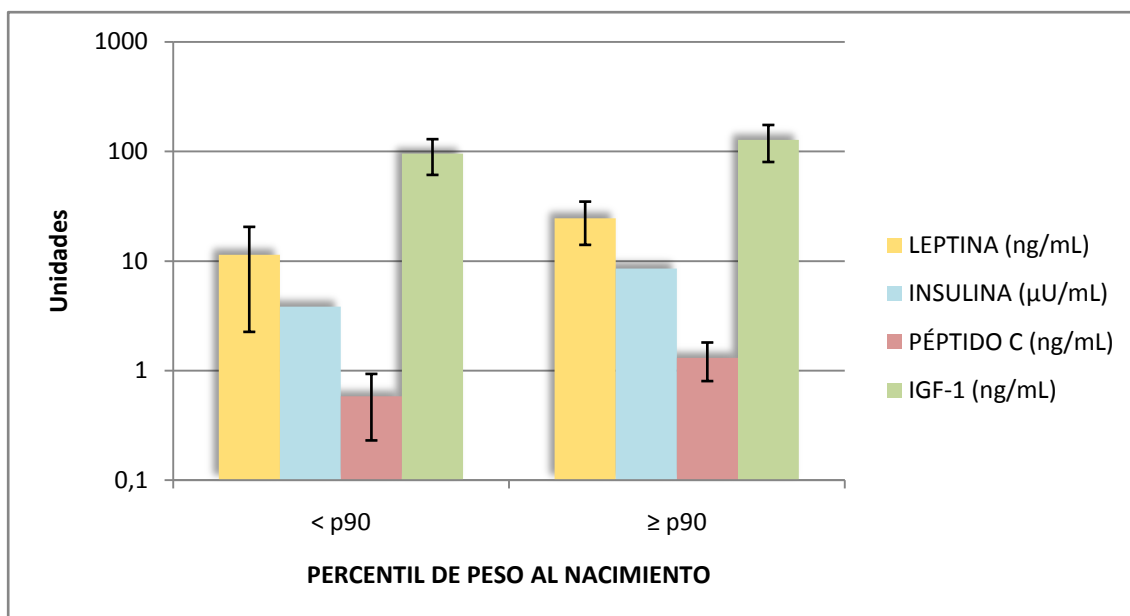
Hay una diferencia evidente en los niveles de parámetros analíticos de cordón umbilical (leptina, insulina, péptido C e IGF-1) que alcanza sistemáticamente la significación estadística en el grupo de percentil ≥ 75 . Es notable una tendencia hacia niveles más elevados de eritropoyetina neonatal y más bajos de ferritina en los recién nacidos de más peso, pero sólo la ferritina de cordón umbilical tiene un valor significativo en el grupo del percentil ≥ 90 ($p < 0,05$). Esto se visualiza gráficamente en las figuras 15 (A y B) y 16 (A y B).

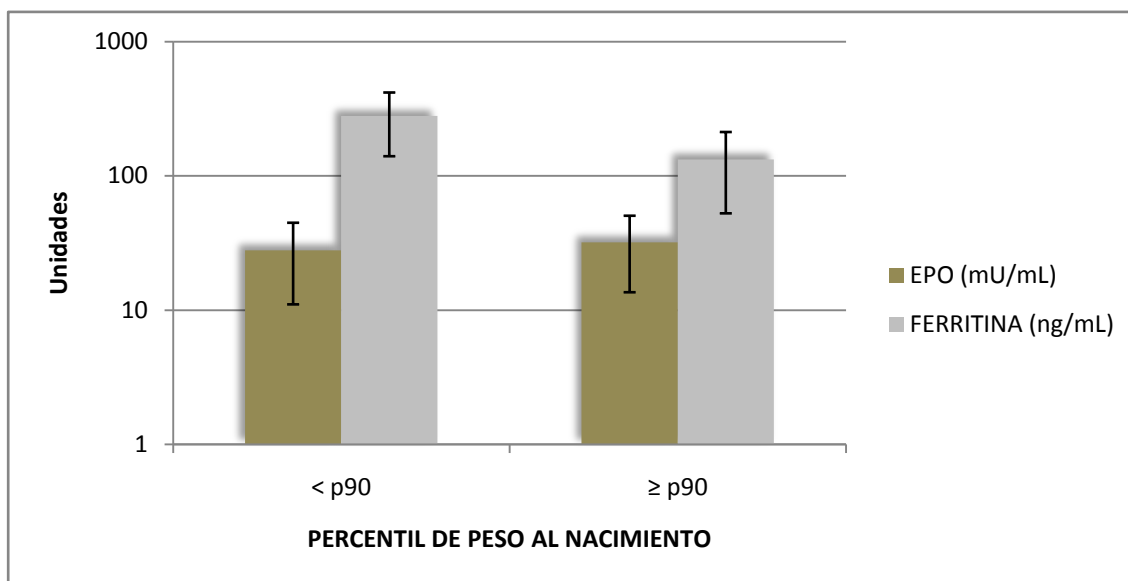
FIGURAS 15A Y 15B: RELACIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS DE CORDÓN POR GRUPOS DE PESO AL NACIMIENTO DIVIDIDOS POR EL PERCENTIL 75





FIGURAS 16A Y 16B: RELACIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS DE CORDÓN POR GRUPOS DE PESO AL NACIMIENTO DIVIDIDOS POR EL PERCENTIL 90





La tabla 7 muestra los resultados de la regresión lineal univariante y multivariante. Los análisis univariantes hallaron una correlación positiva significativa entre leptina neonatal y peso neonatal (en valor absoluto y ajustado por percentiles), péptido C neonatal y peso neonatal (en valor absoluto y ajustado por percentiles), IGF-1 neonatal y peso neonatal (sólo ajustado por percentiles), eritropoyetina neonatal y peso neonatal (sólo en valor absoluto); y una asociación negativa significativa entre ferritina neonatal y peso neonatal (en valor absoluto y ajustado por percentiles).

El análisis multivariante mostró una asociación independiente entre IGF-1 y ferritina con peso neonatal y entre IGF-1 y percentil de peso neonatal en un modelo que incluyó leptina, insulina, péptido C, IGF-1, eritropoyetina y ferritina.

TABLA 7: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE ENTRE FACTORES NEONATALES Y PESO AL NACIMIENTO.

	PESO AL NACIMIENTO				PERCENTIL DE PESO NEONATAL			
	Univariante p	95% IC (inferior)	95% IC (superior)	Multivariante p	Univariante p	95% IC (inferior)	95% IC (superior)	Multivariante p
PARÁMETROS ANALÍTICOS DE CORDÓN NEONATALES								
Leptina	0.007 (*)	6.5	37.6	0.35	0.005 (*)	0.5	2.7	0.12
Insulina	0.15	-11.4	71.0	0.86	0.07	-0.2	5.6	0.94
Péptido C	0.02 (*)	72.0	828.8	0.45	0.006 (*)	12.1	64.7	0.57
IGF1	0.03 (*)	0.4	9.5	0.05 (*)	0.004 (*)	0.1	0.7	0.005 (*)
Eritropoyetina	0.07	-0.9	19.9	0.09	0.21	-0.3	1.2	0.20
Ferritina	0.002 (*)	-2.8	-0.7	0.02 (*)	0.01 (*)	-0.2	-0.02	0.12
Multivariante				R ² 0.70				R ² 0.73

A.2 Valor predictivo de los factores maternos para el peso al nacimiento:

La tabla 8 muestra las diferencias en los factores maternos clínicos y analíticos al ajustar por neonatos con percentil de peso al nacimiento mayor del 75 y del 90 respectivamente. El área bajo la curva (AUC) y su significación estadística se calcularon para cada factor.

TABLA 8: FACTORES MATERNOS POR GRUPOS DE PERCENTIL DE PESO AL NACIMIENTO

PERCENTIL DE PESO NEONATAL 75						PERCENTIL DE PESO NEONATAL 90				
	Media \pm DS			Curva ROC		Media \pm DS			Curva ROC	
	≥ 75	< 75	p	AUC	p	≥ 90	< 90	p	AUC	p
FACTORES CLÍNICOS MATERNOS										
Edad (años)	34.00 ± 5.01	35.35 ± 3.42	0.39	0.22	0.33	32.83 ± 4.02	35.13 ± 4.05	0.23	0.32	0.17
Peso inicial (kg)	75.25 ± 21.30	60.84 ± 7.17	0.01 (*)	0.76	0.01 (*)	76.16 ± 18.27	66.03 ± 16.14	0.44	0.68	0.28
Peso final (kg)	81.14 ± 19.88	68.86 ± 6.35	0.01 (*)	0.70	0.05 (*)	79.80 ± 7.13	73.12 ± 15.22	0.17	0.76	0.21
Ganancia de peso (kg)	8.05 ± 2.99	11.00 ± 13.42	0.35	0.48	0.86	10.56 ± 0.81	9.76 ± 11.13	0.70	0.83	0.06
IMC inicial	27.74 ± 6.92	22.93 ± 3.09	0.01 (*)	0.73	0.02 (*)	29.37 ± 8.40	24.59 ± 5.29	0.56	0.68	0.39
IMC final	29.90 ± 6.55	25.94 ± 2.87	0.05 (*)	0.70	0.05 (*)	29.82 ± 2.51	27.40 ± 5.14	0.37	0.76	0.21
Ganancia IMC	2.95 ± 1.07	3.00 ± 0.92	0.89	0.49	0.95	4.16 ± 0.62	2.90 ± 0.93	0.07	0.93	0.06
Terapia insulínica	61.1% (11/18)	38.7% (12/31)	0.15	-	-	100% (5/5)	42.8% (18/42)	0.02 (*)	-	-
FACTORES ANALÍTICOS MATERNOS										
HbA1c (%)*	5.31 ± 0.69 (35 ± 7.5)	5.02 ± 0.42 (31 ± 4.6)	0.08	0.62	0.17	5.88 ± 0.91 (42 ± 9.0)	5.04 ± 0.41 (32 ± 4.5)	< 0.001 (*)	0.80	0.02 (*)
Leptina (ng/mL)	31.91 ± 18.69	23.42 ± 16.03	0.14	0.63	0.15	44.50 ± 14.81	24.29 ± 16.43	0.03 (*)	0.82	0.02 (*)
Insulina (μ U/mL)	13.13 ± 7.56	8.29 ± 6.24	0.04 (*)	0.79	0.001 (*)	13.44 ± 6.00	9.65 ± 7.16	0.24	0.78	0.04 (*)
Péptido C (ng/mL)	1.54 ± 0.96	1.36 ± 0.91	0.56	0.63	0.16	1.16 ± 1.17	1.46 ± 0.90	0.60	0.45	0.74
IGF1 (ng/mL)	278.00 ± 83.66	239.78 ± 74.45	0.14	0.63	0.16	247.26 ± 65.52	255.30 ± 81.75	0.81	0.53	0.80

* los números entre parentesis expresan las unidades IFCC (mmol/mol) para la HbA1c

Un peso materno e índice de masa corporal inicial y final más elevados se asocian con un percentil de peso neonatal ≥ 75 con un valor AUC estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Esta tendencia también se observa para un percentil de peso neonatal ≥ 90 , aunque en este subgrupo no se alcanzó la significación estadística. Estos datos se muestran gráficamente en las figuras 17 y 18.

FIGURA 17: RELACIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS MATERNOS POR GRUPOS DE PESO AL NACIMIENTO DIVIDIDOS POR EL PERCENTIL 75

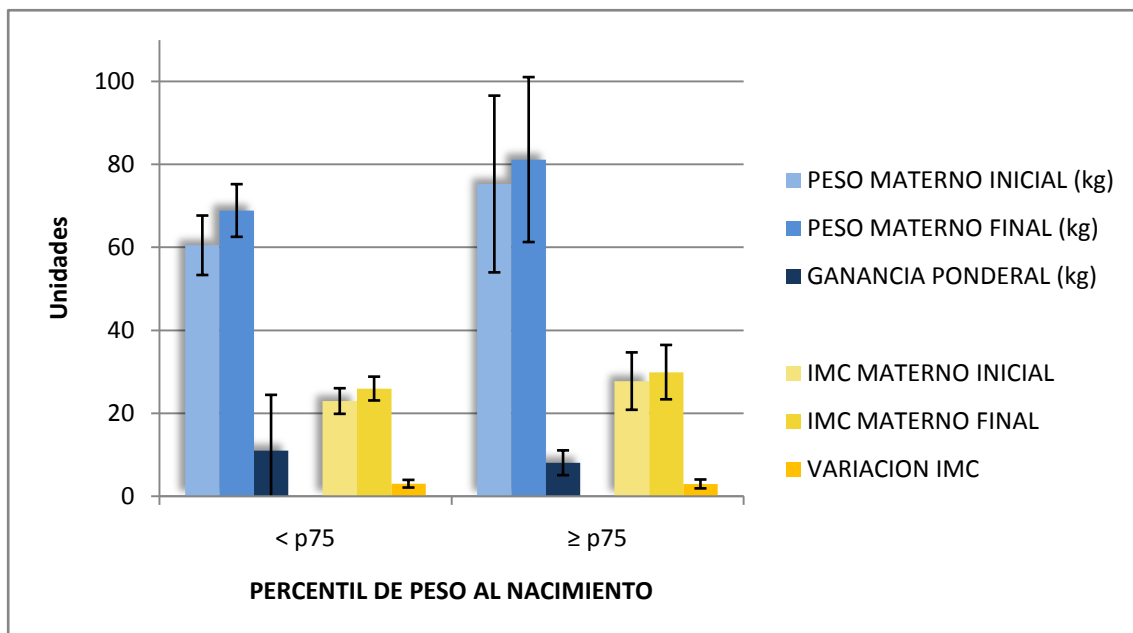
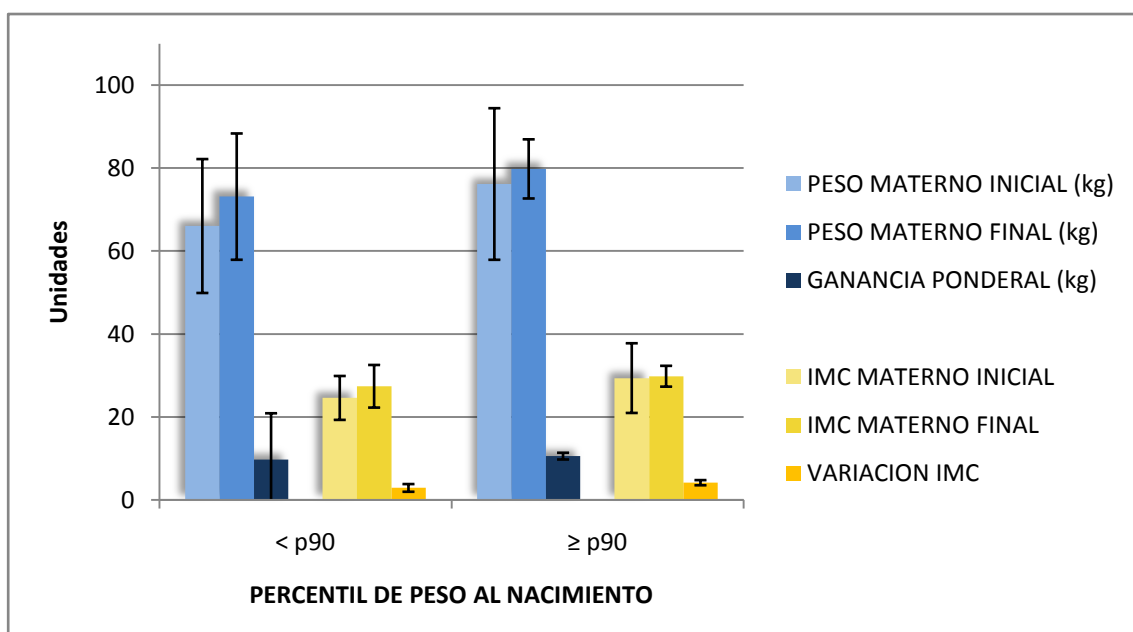


FIGURA 18: RELACIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS MATERNOS POR GRUPOS DE PESO AL NACIMIENTO DIVIDIDOS POR EL PERCENTIL 90



La terapia insulínica materna fue más frecuente para percentiles de peso al nacimiento ≥ 75 y ≥ 90 , siendo significativo en el último grupo.

Con respecto a los factores analíticos maternos (figuras 19 y 20), los niveles de HbA1c, leptina e insulina varían en estas gestaciones según el percentil de peso neonatal, mostrando valores AUC significativos, particularmente en el grupo de percentil ≥ 90 . Así la insulina muestra valores más altos en el grupo de percentil ≥ 90 con $p < 0.001$ (5.88 ± 0.91 vs 5.04 ± 0.41) y la leptina se comporta del mismo modo con $p = 0.03$ (44.5 ± 14.81 vs 24.9 ± 16.43).

FIGURA 19: RELACIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS MATERNOS POR GRUPOS DE PESO AL NACIMIENTO DIVIDIDOS POR EL PERCENTIL 75

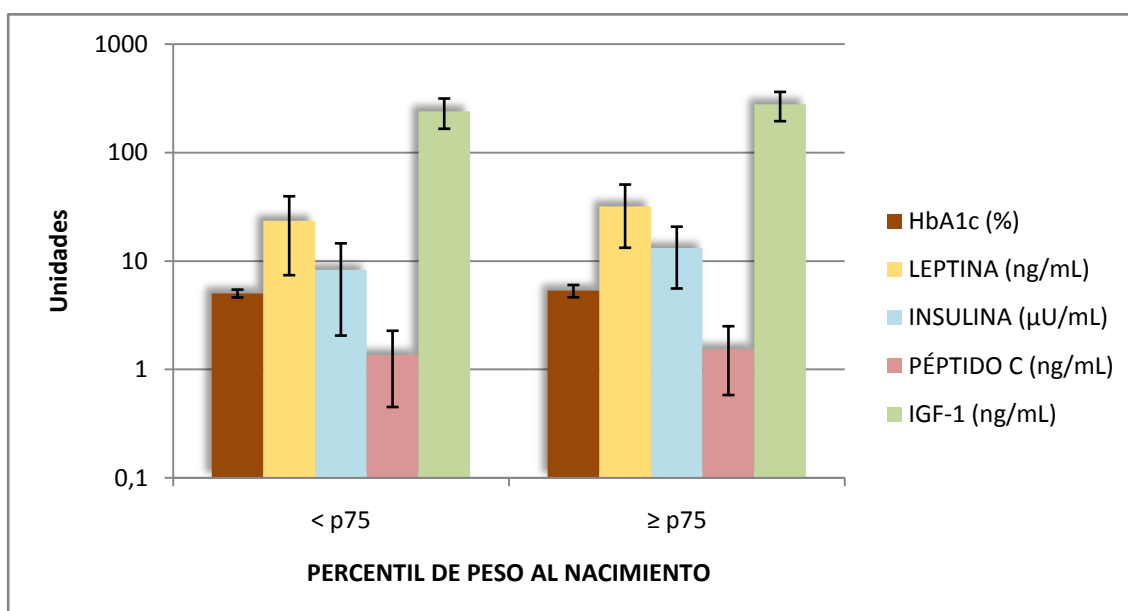
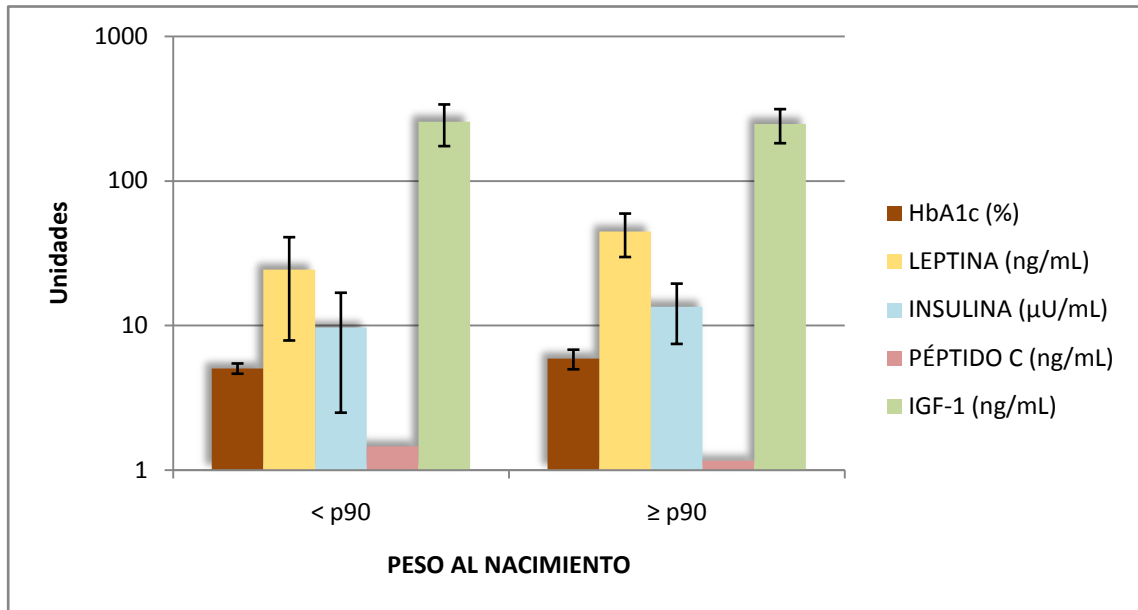


FIGURA 20: RELACIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS MATERNOS POR GRUPOS DE PESO AL NACIMIENTO DIVIDIDOS POR EL PERCENTIL 90



Las curvas ROC de los factores clínicos y analíticos maternos se muestran gráficamente a continuación en las figuras 21-23.

FIGURA 21A: CURVAS ROC DE LOS FACTORES CLÍNICOS DE PESO MATERNO PARA PERCENTIL DE PESO NEONATAL

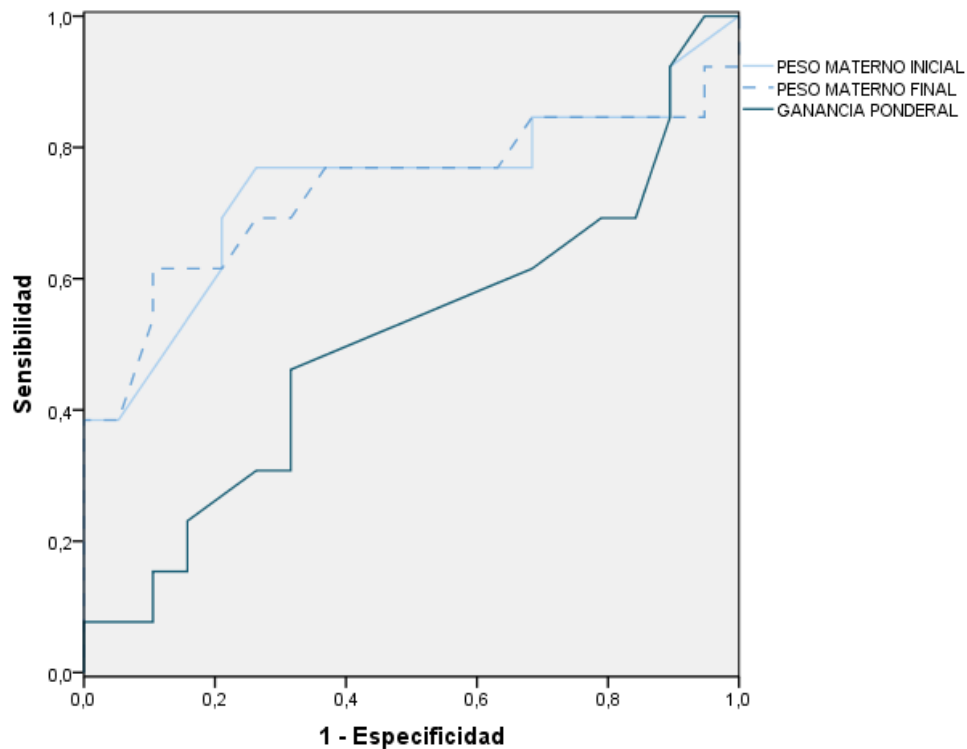


FIGURA 21B: CURVAS ROC DE LOS FACTORES CLÍNICOS DE PESO MATERNO PARA PERCENTIL DE PESO NEONATAL 90

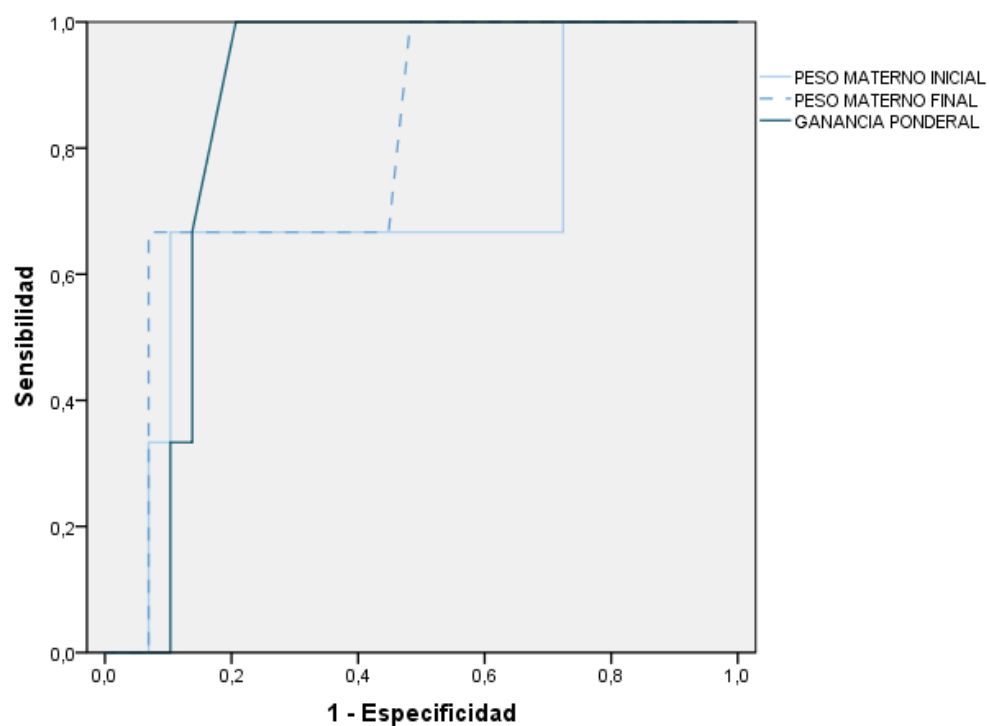


FIGURA 22A: CURVAS ROC DE LOS FACTORES CLÍNICOS DE IMC MATERNO PARA PERCENTIL DE PESO NEONATAL 75

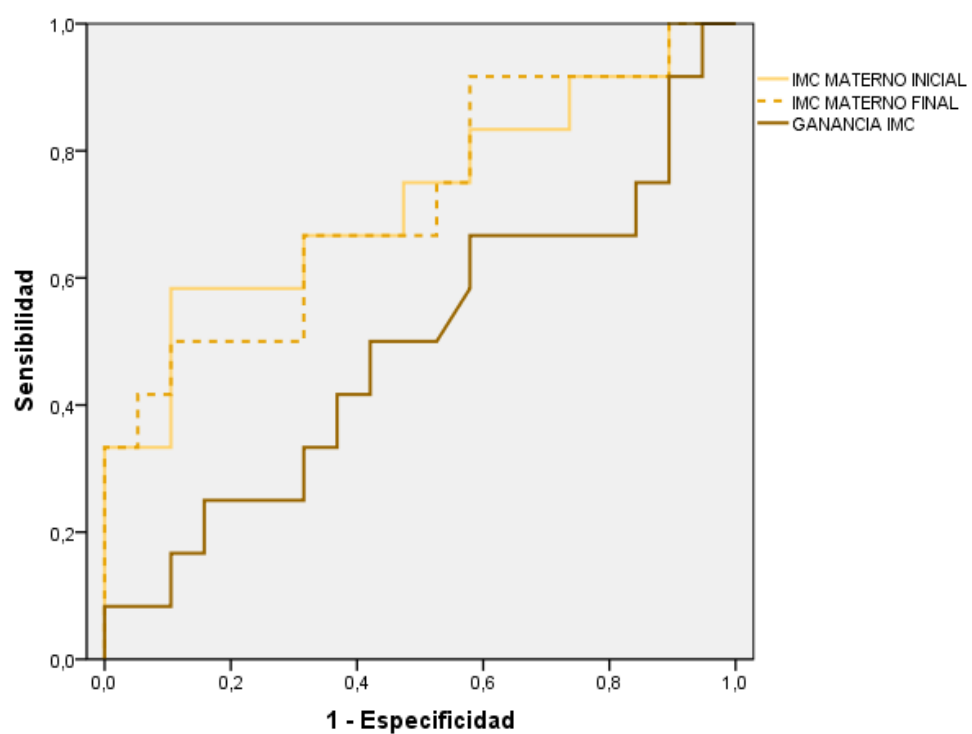


FIGURA 22B: CURVAS ROC DE LOS FACTORES CLÍNICOS DE PESO MATERNO PARA PERCENTIL DE PESO NEONATAL 90

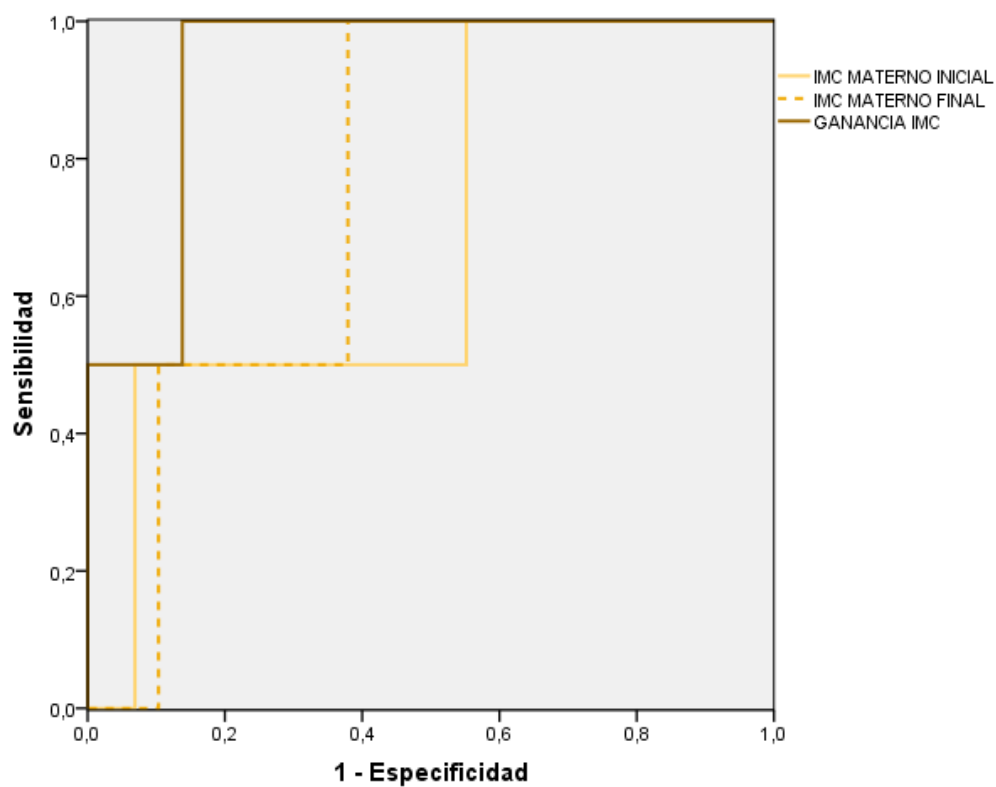


FIGURA 23A: CURVAS ROC DE LOS FACTORES ANALÍTICOS MATERNOS PARA PERCENTIL DE PESO NEONATAL 75

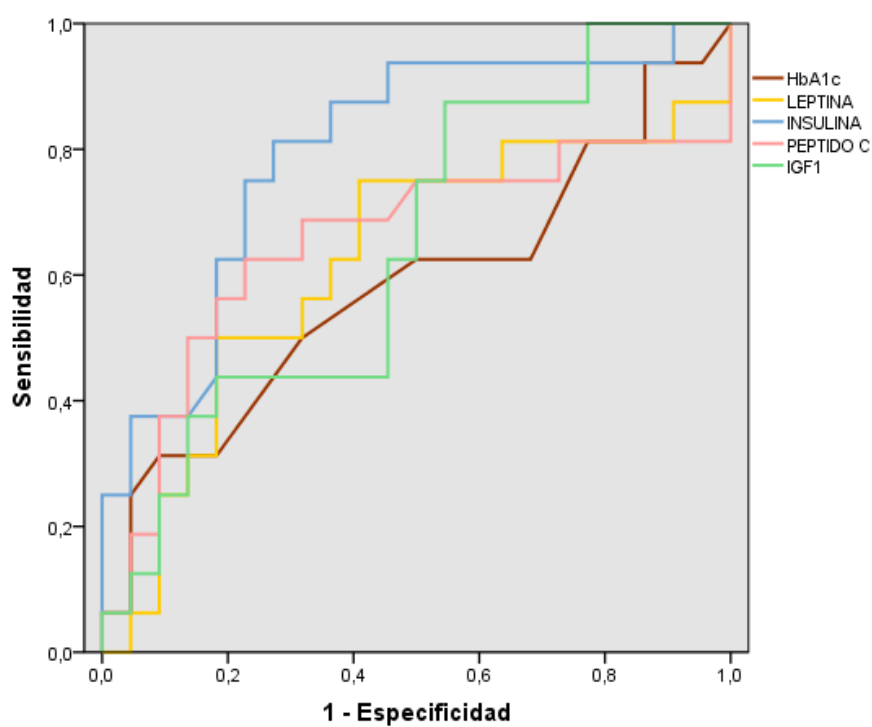
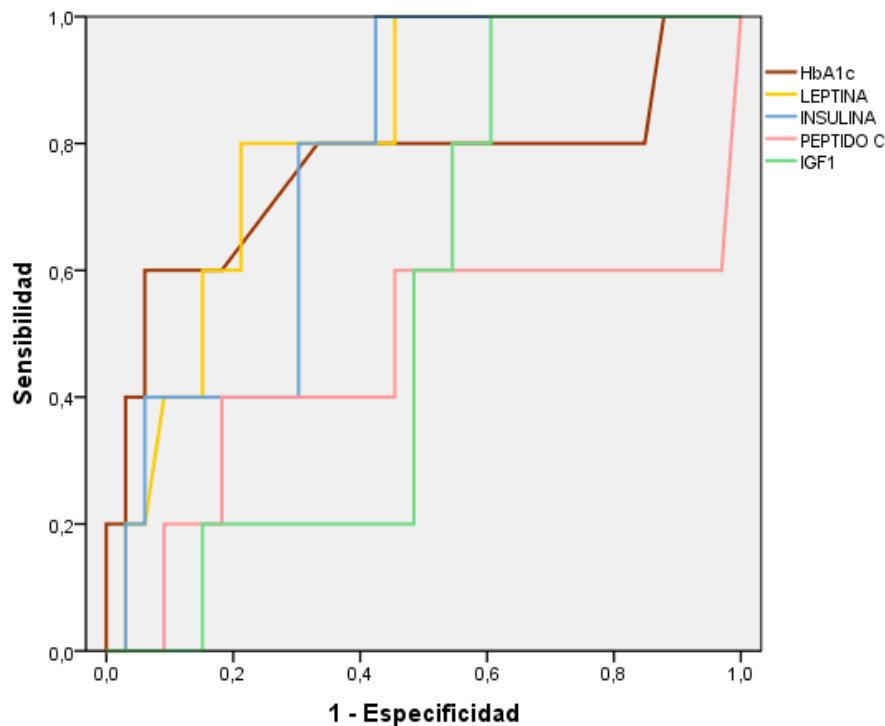


FIGURA 23B: CURVAS ROC DE LOS FACTORES ANALÍTICOS MATERNOS PARA PERCENTIL DE PESO NEONATAL 90



La tabla 9 muestra los valores para los análisis de regresión univariante entre el peso neonatal y el percentil de peso neonatal como variables continuas con los factores clínicos y analíticos maternos. Existe una correlación positiva significativa entre peso materno, IMC materno, niveles maternos de HbA1c, leptina y de IGF-1 con el percentil de peso neonatal, aunque no hubo correlación con peso absoluto. En el análisis multivariante sólo la IGF-1 materna se asoció independientemente con el percentil del peso al nacimiento en un modelo predictivo que incluyó peso inicial y final, IMC inicial y final, HbA1c, leptina, insulina e IGF-1.

TABLA 9: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE ENTRE FACTORES MATERNOS Y PESO AL NACIMIENTO.

PESO AL NACIMIENTO					PERCENTIL DE PESO NEONATAL			
	Univari ante p	95% IC (inferi or)	95% IC (super ior)	Multivari ante p	Univari ante p	95% IC (inferi or)	95% IC (super ior)	Multivari ante p
PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS MATERNOS								
Peso inicial	0.06	-0.5	16.9	0.59	0.02 (*)	0.1	1.3	0.33
Peso final	0.06	-0.6	18.5	0.65	0.01 (*)	0.1	1.4	0.35
Ganancia de peso	0.24	-22.5	5.8	-	0.62	-1.2	0.7	-
IMC inicial	0.12	-5.7	47.2	0.67	0.03 (*)	0.1	3.8	0.39
IMC final	0.20	-10.6	47.6	0.74	0.05 (*)	0.0	4.0	0.42
Ganancia IMC	0.58	-144.9	201.7	-	0.45	-7.1	15.5	-
HbA1c	0.01 (*)	61.4	457.9	0.40	0.008 (*)	5.5	34.1	0.48
Leptina	0.01 (*)	1.9	15.6	0.14	0.05 (*)	0.0	1.0	0.73
Insulina	0.68	-14.2	21.4	-	0.18	-0.4	2.0	0.21
Péptido C	0.80	-157.0	122.5	-	0.82	-8.8	11.0	-
IGF1	0.08	-0.2	2.9	0.07	0.03 (*)	0.01	0.2	0.04 (*)
Multivari ante				R ² 0.42				R ² 0.45

El nivel de leptina materna en tercer trimestre no demostró una correlación lineal al peso materno inicial ($p=0.43$), peso materno final ($p=0.47$) o con la ganancia ponderal durante la gestación ($p=0.45$). La realización de cálculos de regresión lineal entre parámetros de IMC maternos y leptina materna sí demostró una tendencia a la significación estadística (IMC inicial ($p=0.12$), final ($p=0.13$) y variación de IMC ($p=0.11$)). Cuando estos tres parámetros se incorporaron en un modelo de regresión multivariante, la variación de IMC materno durante la gestación demostró ser el único factor asociado de forma significativa con la leptina materna en tercer trimestre ($p=0.02$).

A.3 Puntos de corte óptimos de parámetros maternos para predecir peso neonatal

Se establecieron los puntos de corte óptimo para cada parámetro materno clínico o bioquímico para predecir pesos neonatales superiores al percentil 75 y 90 respectivamente.

Los datos están reflejados en la tabla 10, así como los likelihood ratios positivos y negativos de cada parámetro.

Un peso materno inicial superior a 63.5 kg tiene una sensibilidad y especificidad para predecir peso neonatal superior o igual al percentil 75 de 78.6% y 73.7% respectivamente. Una variación en el IMC durante la gestación por encima de 3.66 kg/m² alcanza una sensibilidad y especificidad para predecir peso neonatal superior o igual al percentil 90 de 100% y 86.2%.

La leptina materna en tercer trimestre superior o igual a 40,5 ng/ml predice un peso neonatal \geq percentil 90 con una sensibilidad y especificidad del 80%. La insulina materna superior o igual a 9,75 μ U/ml predice un peso neonatal \geq percentil 90 con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 81,1%.

TABLA 10: PUNTOS DE CORTE ÓPTIMOS DE PARÁMETROS MATERNOS PARA PREDECIR PESO NEONATAL

PERCENTIL PESO NEONATAL≥75						PERCENTIL PESO NEONATAL≥90				
PARÁMETROS MATERNOS	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	LHR+	LHR-	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	LHR+	LHR-
Peso inicial (kg)	63.5	78.6%	73.7%	2.98	0.29	74.5	66.7%	86.7%	5.0	0.38
Peso final (kg)	77.2	66.7%	90.9%	7.32	0.36	78.7	75.0%	75.8%	3.10	0.33
Ganancia peso (kg)	8.25	46.2%	65.0%	1.32	0.82	9.50	100%	76.7%	4.29	0
IMC inicial (kg/m ²)	26.02	61.5%	84.2%	3.89	0.45	27.01	50.0%	93.3%	7.4	0.53
IMC final (kg/m ²)	27.12	61.5%	68.4%	1.94	0.56	27.86	100%	63.3%	2.72	0
Ganancia IMC (kg/m ²)	3.10	50.0%	57.9%	1.18	0.86	3.66	100%	86.2%	7.24	0
HbA1c (%)	5.25	50.0%	70.4%	1.68	0.71	5.55	66.7%	94.9%	13.07	0.34
Leptina (ng/ml)	21.3	75.0%	62.5%	2.0	0.4	40.50	80.0%	80.0%	4.0	0.25
Insulina (μU/mL)	7.85	81.3%	74.1%	3.13	0.24	9.75	80.0%	71.1%	2.76	0.28
Peptido C (ng/ml)	1.45	62.5%	76.9%	2.70	0.48	2.04	40.0%	81.1%	2.11	0.73
IGF1 (ng/ml)	210.05	75.0%	46.2%	1.39	0.54	210.55	80.0%	43.2%	1.40	0.46

A.4 Valor predictivo de factores maternos para variaciones de parámetros bioquímicos de cordón umbilical:

Los datos sobre los análisis de regresión lineal univariante y multivariante entre los factores maternos y las determinaciones bioquímicas de cordón umbilical se describen en la tabla 11A y 11B.

Los niveles maternos de HbA1c, leptina e insulina durante la gestación se correlacionaron positivamente con los niveles de cordón umbilical de leptina, insulina y péptido C, alcanzando significación estadística en todos los casos excepto la leptina materna con la insulina de cordón.

Se obtuvo una asociación positiva significativa entre el peso materno y la insulina de cordón al nacimiento ($p < 0.05$). El IMC materno final y la ganancia de IMC también mostraron una correlación positiva significativa con el péptido C de cordón al nacimiento.

En los modelos de análisis multivariante solamente el IMC materno final mostró una asociación positiva independiente con el péptido C de cordón.

TABLA 11 A: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE ENTRE FACTORES MATERNOS Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE CORDÓN UMBILICAL

FACTORES MATERNOS	LEPTINA NEONATAL				INSULINA NEONATAL				PÉPTIDO C NEONATAL			
	Univariante p	IC 95% inferior	IC 95% superior	Multivariante p	Univariante p	IC 95% inferior	IC 95% superior	Multivariante p	Univariante p	IC 95% inferior	IC 95% superior	Multivariante p
Peso inicial	0.67	-0.3	0.5	-	0.009 (*)	0.1	0.4	0.27	0.18	-0.05	0.05	0.46
Peso final	0.63	-0.4	0.7	-	0.02 (*)	0.03	0.5	-	0.04 (*)	0.01	0.05	0.11
Ganancia de peso	0.26	-0.6	0.1	-	0.004 (*)	0.1	0.3	0.31	0.30	-0.05	0.05	-
IMC inicial	0.38	-0.7	1.9	-	0.05 (*)	0.05	1.0	0.30	0.13	-0.05	0.1	0.32
IMC final	0.36	-1.0	2.6	-	0.08	-0.1	1.1	0.30	0.02 (*)	0.05	0.1	0.02 (*)
Ganancia IMC	0.70	-6.1	4.2	-	0.47	-0.8	1.8	-	0.05 (*)	0.05	0.3	0.80
HbA1c	0.02 (*)	2.1	22.9	0.20	0.04 (*)	0.2	9.3	0.56	0.005 (*)	0.2	1.0	0.33
Leptina	0.05 (*)	0.1	0.5	0.43	0.16	-0.03	0.2	0.09	0.01 (*)	0.01	0.05	0.47
Insulina	0.05 (*)	0.1	1.6	0.85	0.007 (*)	0.1	0.8	0.88	0.001 (*)	0.05	0.1	0.24
Péptido C	0.64	-8.7	5.5	-	0.26	-1.4	4.9	-	0.60	-0.2	0.4	-
IGF1	0.83	-0.05	0.06	-	0.92	-0.02	0.02	-	0.26	-0.05	0.05	-
Multivariante				R ² =0.25				R ² =0.67				R ² =0.84

TABLA 11 B: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE ENTRE FACTORES MATERNOS Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE CORDÓN UMBILICAL

FACTORES MATERNOS	IGF1 NEONATAL				ERITROPOYETINA NEONATAL				FERRITINA NEONATAL			
	Univariante p	IC 95% inferior	IC 95% superior	Multivariante p	Univariante p	IC 95% inferior	IC 95% superior	Multivariante p	Univariante p	IC 95% inferior	IC 95% superior	Multivariante p
Peso inicial	0.67	-1.2	1.8	-	0.33	-1.1	0.4	-	0.70	-7.6	5.2	-
Peso final	0.20	-0.7	3.3	0.30	0.16	-1.5	0.2	-	0.65	-9.8	6.3	-
Ganancia peso	0.80	-1.4	1.1	-	0.26	-0.9	0.3	-	0.81	-5.9	4.7	-
IMC inicial	0.91	-4.0	4.5	-	0.83	-2.0	2.4	-	0.68	-15.4	22.9	-
IMC final	0.70	-4.8	7.0	-	0.71	-2.5	3.6	-	0.36	-14.4	37.6	-
Ganancia IMC	0.82	-14.2	17.6	-	0.93	-8.6	8.1	-	0.55	-92.9	51.9	-
HbA1c	0.43	-58.5	25.9	-	0.20	-6.8	29.7	-	0.36	-228.1	86.3	-
Leptina	0.58	-0.7	1.2	-	0.29	-0.2	0.6	-	0.63	-4.6	2.9	-
Insulina	0.46	-2.1	4.5	-	0.51	-1.0	1.9	-	0.33	-18.1	6.5	-
Péptido C	0.11	-4.9	44.2	0.67	0.54	-14.9	8.0	-	0.91	-92.5	102.6	-
IGF1	0.10	-0.03	0.3	0.16	0.23	-0.03	0.1	-	0.55	-0.9	0.5	-
Multivariante				R ² =0.22				-				-

B- PARÁMETROS ECOGRÁFICOS

B.1 Valor predictivo de parámetros ecográficos para el peso al nacimiento.

La tabla 12 muestra las diferencias entre los diferentes parámetros ecográficos al ajustar a los neonatos por percentil superior a 75 y 90, respectivamente. Se muestran el valor del área bajo la curva y su significación estadística para cada factor.

TABLA 12: PARÁMETROS ECOGRÁFICOS POR GRUPOS DE PERCENTIL DE PESO AL NACIMIENTO

PERCENTIL PESO NEONATAL 75						PERCENTIL PESO NEONATAL 90				
	Media \pm DS			Curva ROC		Media \pm DS			Curva ROC	
	≥ 75	< 75	p	AUC	p	≥ 90	< 90	p	AUC	p
Circunferencia abdominal (mm)	298.17 \pm 12.75	288.04 \pm 15.06	0.02 (*)	0.69	0.04 (*)	301.95 \pm 15.76	290.64 \pm 14.64	0.15	0.70	0.18
Peso fetal estimado (g)	2293.87 \pm 240	2108.57 \pm 221.69	0.01 (*)	0.71	0.01 (*)	2329.80 \pm 292	2156.23 \pm 233.40	0.13	0.66	0.24
Diámetro cheek to cheek (mm)	62.58 \pm 13.38	61.50 \pm 7.77	0.77	0.52	0.82	68.97 \pm 17.54	61.05 \pm 8.44	0.17	0.68	0.31
Grosor tejido celular subcutáneo (mm)										
-Cabeza	3.50 \pm 0.69	3.24 \pm 0.65	0.36	0.58	0.51	3.81 \pm 0.77	3.25 \pm 0.62	0.12	0.74	0.12
-Abdomen	4.29 \pm 1.24	4.03 \pm 1.33	0.58	0.54	0.71	5.37 \pm 1.16	3.94 \pm 1.23	0.08	0.79	0.06
Área seccional gelatina de Wharton	1.60 \pm 0.42	1.27 \pm 0.45	0.17	0.67	0.24	1.41 \pm 0.12	1.35 \pm 0.48	0.66	0.52	0.90
Área seccional miembro inferior (mm ²)										
-Total	16.51 \pm 2.70	14.39 \pm 1.59	0.007 (*)	0.77	0.002 (*)	18.53 \pm 4.11	14.75 \pm 1.61	<0.001 (*)	0.83	0.01 (*)
-Área grasa	8.44 \pm 1.55	7.15 \pm 1.14	0.006 (*)	0.76	0.002 (*)	9.99 \pm 1.91	7.33 \pm 1.08	<0.001 (*)	0.93	0.002 (*)
-Área magra	8.06 \pm 1.64	7.24 \pm 0.91	0.03 (*)	0.67	0.05 (*)	8.53 \pm 2.39	7.41 \pm 1.06	0.06	0.63	0.32
Área seccional miembro superior (mm ²)										
-Total	8.40 \pm 2.90	6.67 \pm 0.98	0.01 (*)	0.76	0.005 (*)	10.38 \pm 4.35	6.82 \pm 0.95	<0.001 (*)	0.91	0.003 (*)
-Área grasa	4.97 \pm 1.87	3.89 \pm 0.87	0.05 (*)	0.74	0.01 (*)	6.06 \pm 2.89	4.00 \pm 0.83	0.001 (*)	0.80	0.02 (*)
-Área magra	3.43 \pm 1.14	2.78 \pm 0.43	0.01 (*)	0.72	0.02 (*)	4.31 \pm 1.57	2.82 \pm 0.41	<0.001 (*)	0.94	0.001 (*)
Volumen fraccional miembro inferior (mm ³)										
-Total	48.93 \pm 8.15	43.60 \pm 5.97	0.04 (*)	0.68	0.05 (*)	54.27 \pm 10.12	44.17 \pm 5.85	0.002 (*)	0.81	0.02 (*)
-Volumen graso	26.53 \pm 4.87	23.02 \pm 4.63	0.02 (*)	0.69	0.04 (*)	29.67 \pm 5.93	23.45 \pm 4.38	0.007 (*)	0.79	0.03 (*)
-Volumen magro	22.39 \pm 4.57	20.57 \pm 2.67	0.11	0.61	0.25	24.59 \pm 6.54	20.72 \pm 2.68	0.01 (*)	0.66	0.23
Volumen fraccional miembro superior (mm ³)										
-Total	23.46 \pm 6.26	18.48 \pm 2.95	0.01 (*)	0.82	0.001 (*)	28.49 \pm 8.37	19.00 \pm 2.90	<0.001 (*)	0.97	0.001 (*)
-Volumen graso	14.55 \pm 4.54	10.89 \pm 2.39	0.01 (*)	0.82	0.001 (*)	18.46 \pm 5.86	11.24 \pm 2.25	<0.001 (*)	0.97	0.001 (*)
-Volumen magro	8.91 \pm 2.05	7.59 \pm 1.03	0.008 (*)	0.73	0.01 (*)	10.02 \pm 2.86	7.75 \pm 1.11	0.001 (*)	0.77	0.04 (*)

Tanto la circunferencia abdominal como el peso fetal estimado muestran diferencias significativas entre grupos, con buenos valores AUC en las curvas ROC (figuras 24 A y B), aunque sólo alcanzan significación estadística para el grupo de percentil ≥ 75 .

FIGURA 24A: CURVA ROC DE CA Y PFE PARA PERCENTIL DE PESO NEONATAL 75

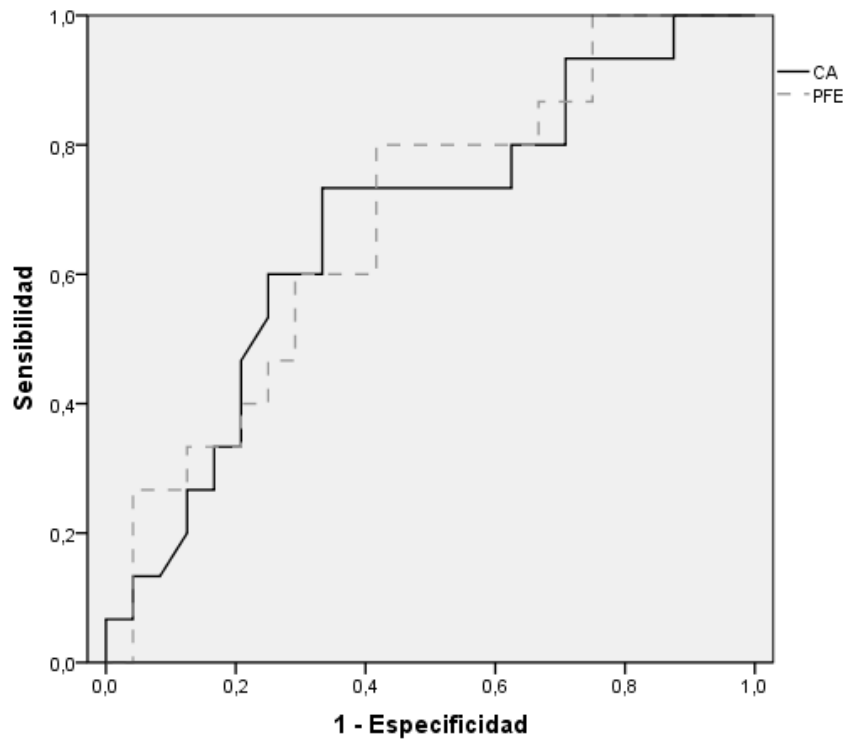
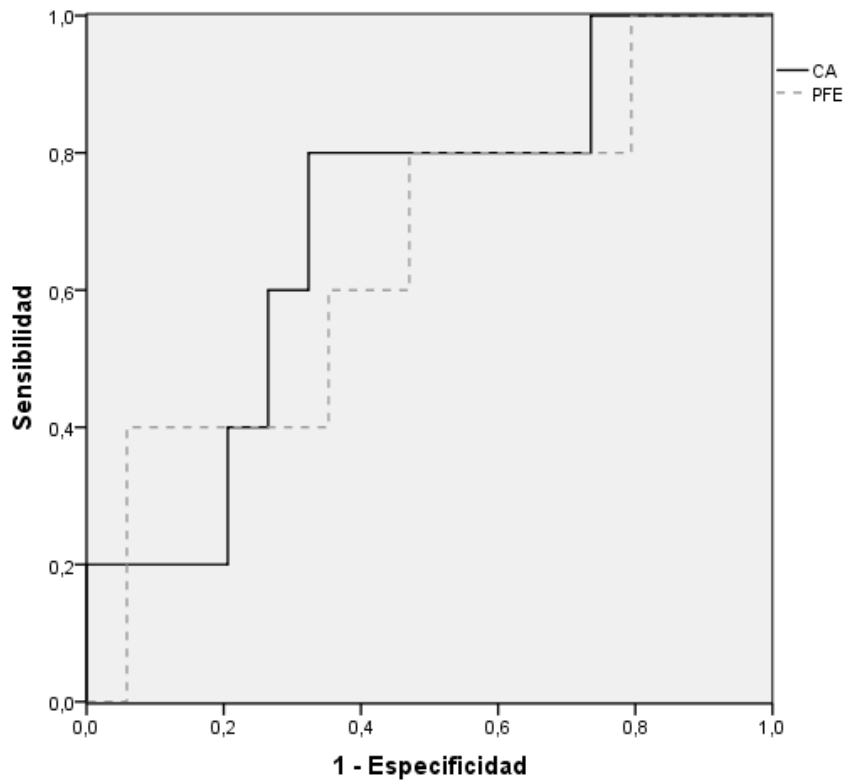
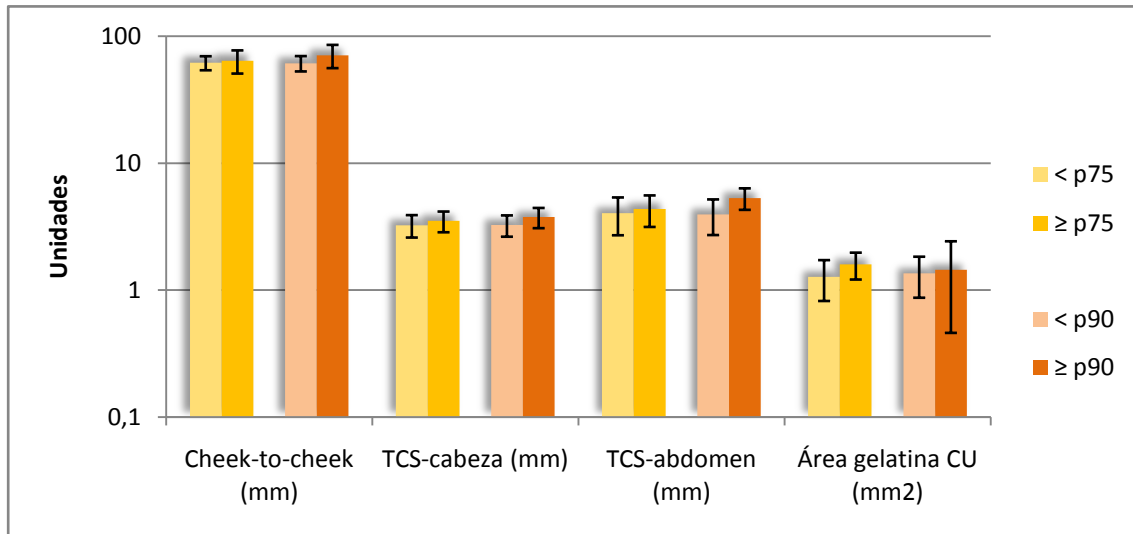


FIGURA 24B: CURVA ROC DE CA Y PFE PARA PERCENTIL DE PESO NEONATAL 90



El diámetro mejilla-mejilla, el grosor del tejido subcutáneo medido en diferentes localizaciones anatómicas y el área seccional de la gelatina de Wharton no presentaron variaciones significativas al estratificar por percentil de peso neonatal (figura 25).

FIGURA 25 RELACIÓN DE PARÁMETROS ECOGRÁFICOS 2D POR GRUPOS DE PERCENTIL DE PESO AL NACIMIENTO



Todas las secciones y volúmenes fraccionales totales y grasos mostraron diferencias muy significativas, tanto para medidas de miembro superior como de inferior. Los valores AUC más elevados se consiguieron en estos parámetros (figuras 26-28).

FIGURA 26 A: RELACIÓN DE ÁREAS SECCIONALES DE MIEMBROS POR GRUPOS DE PERCENTIL DE PESO AL NACIMIENTO

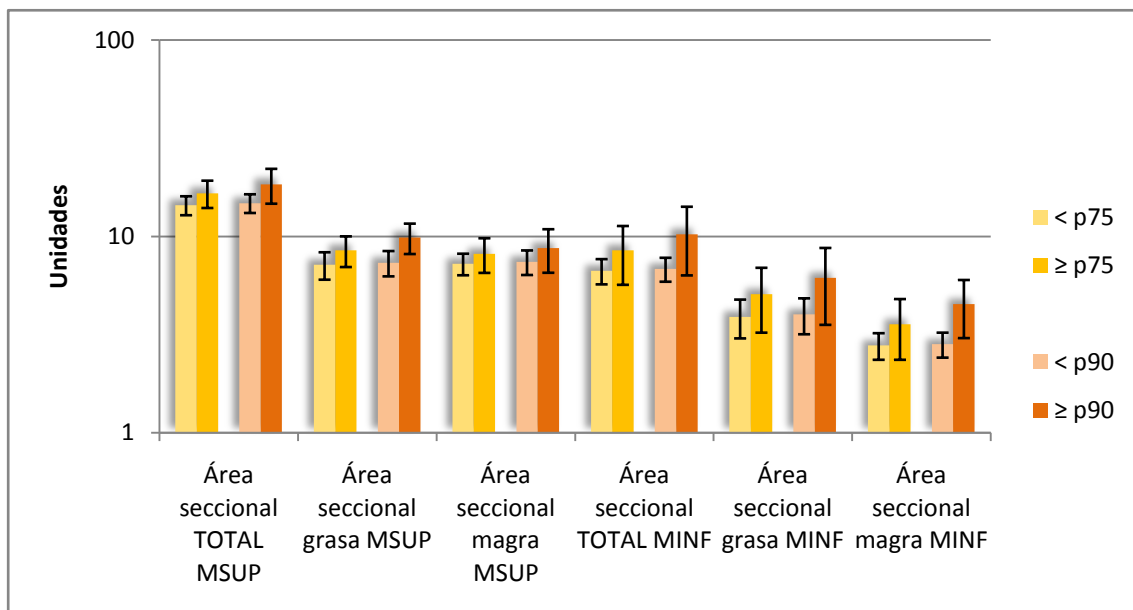


FIGURA 26B: RELACIÓN DE VOLÚMENES FRACCIONALES DE MIEMBROS POR GRUPOS DE PERCENTIL DE PESO AL NACIMIENTO

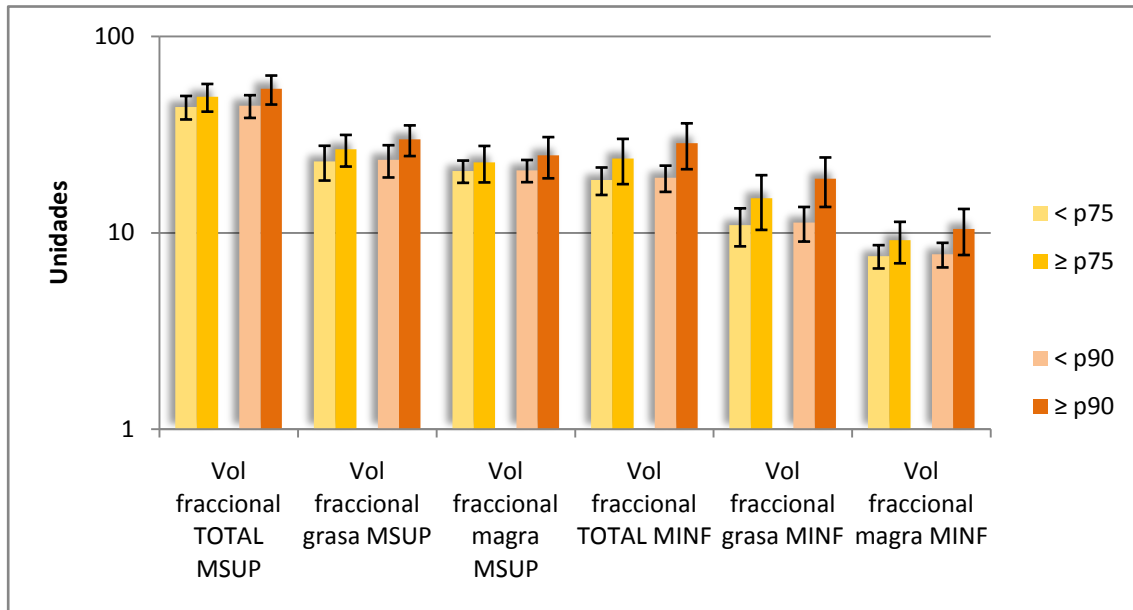


FIGURA 27A: CURVA ROC DE ÁREAS SECCIONALES Y VOLÚMENES FRACCIONALES DE MIEMBRO INFERIOR PARA PERCENTIL DE PESO 75

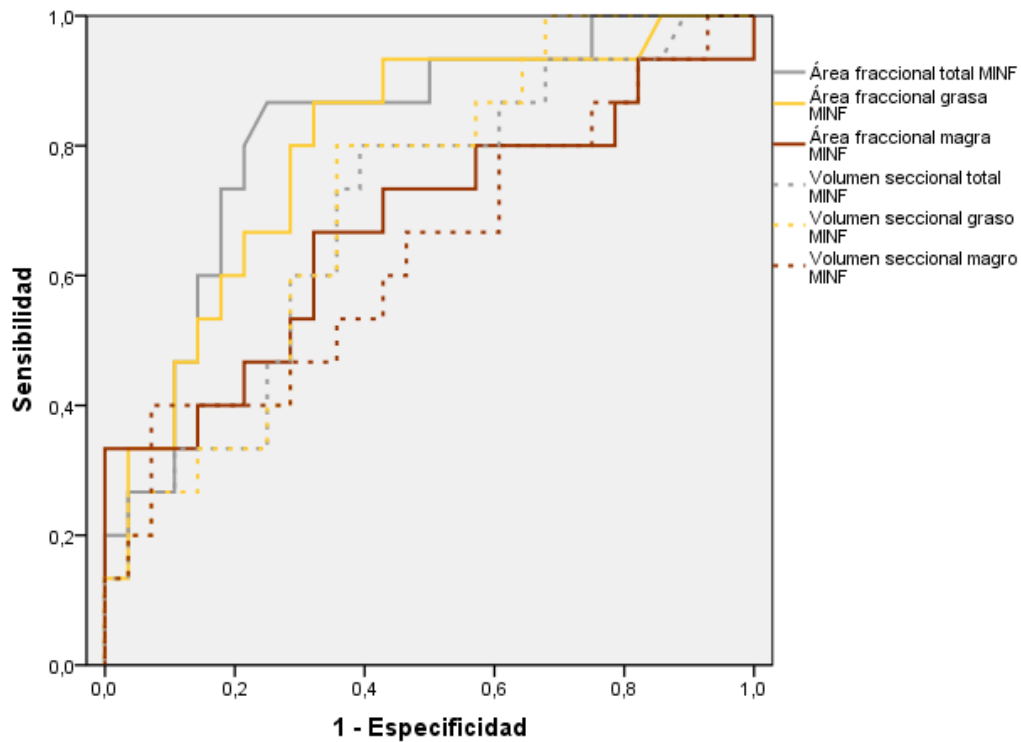


FIGURA 27B: CURVA ROC DE ÁREAS SECCIONALES Y VOLÚMENES FRACCIONALES DE MIEMBRO INFERIOR PARA PERCENTIL DE PESO 90

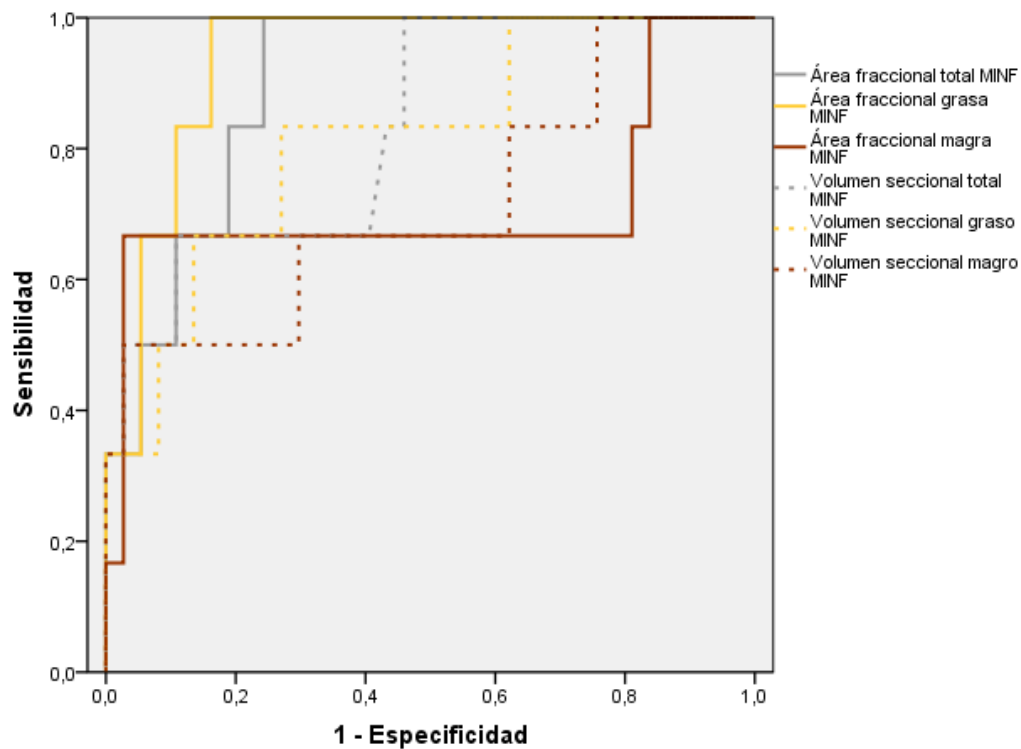


FIGURA 28A: CURVA ROC DE ÁREAS SECCIONALES Y VOLÚMENES FRACCIONALES DE MIEMBRO SUPERIOR PARA PERCENTIL DE PESO 75

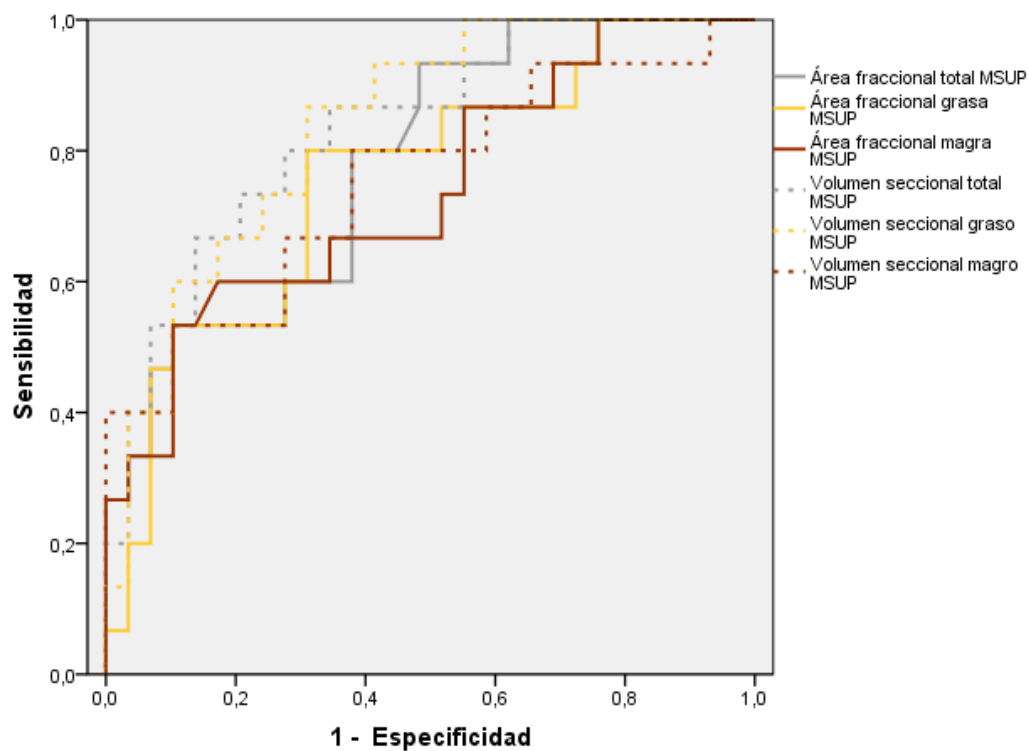
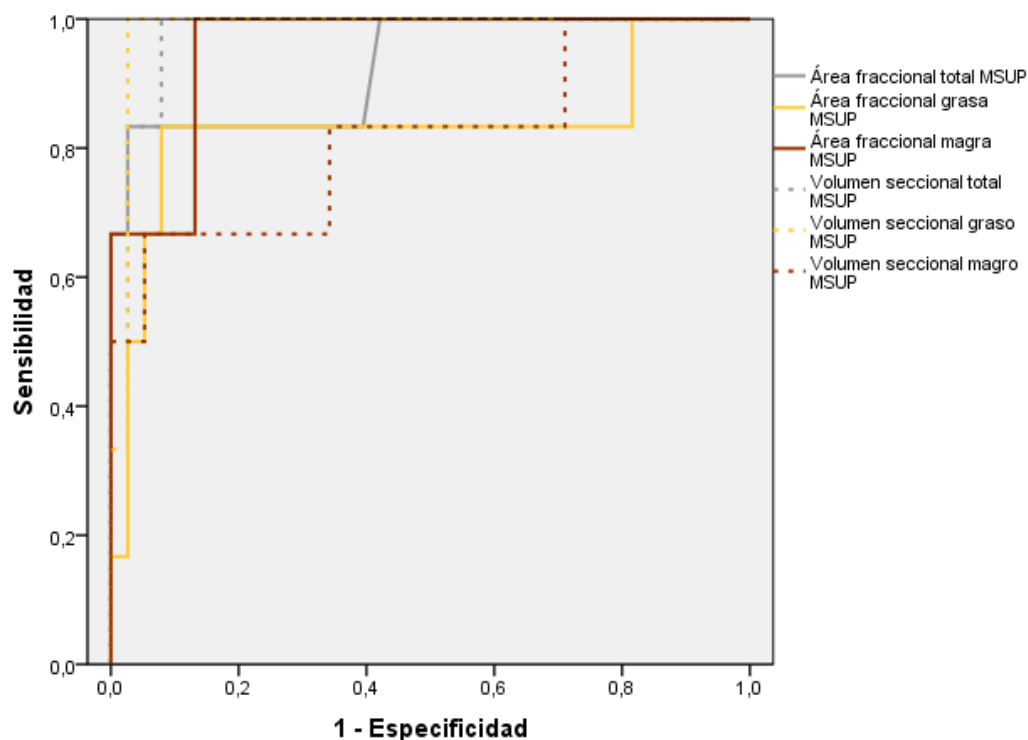


FIGURA 28B: CURVA ROC DE ÁREAS SECCIONALES Y VOLÚMENES FRACCIONALES DE MIEMBRO SUPERIOR PARA PERCENTIL DE PESO 90



Los resultados de los análisis de regresión lineal univariante se muestran en la tabla 13.

La circunferencia abdominal y el peso fetal estimado muestran una asociación lineal positiva significativa para peso neonatal y percentil de peso neonatal, no así el diámetro mejilla-mejilla, el grosor del tejido subcutáneo o el área de la gelatina de Wharton.

Se observa una asociación positiva muy significativa para todas las áreas seccionales y volúmenes fraccionales totales y grasos con el peso al nacimiento y el percentil del peso al nacimiento. En el análisis multivariante, el área seccional grasa de miembro inferior y el volumen fraccional total de miembro superior consiguieron valores significativos para predecir peso neonatal. Sólo el volumen fraccional total de miembro superior fue significativo para el percentil de peso neonatal

TABLA 13: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE ENTRE PARÁMETROS ECOGRÁFICOS Y PESO AL NACIMIENTO.

PESO NEONANTAL				PERCENTIL PESO NEONANTAL		
	Univariant e p	Univariant e β	Multivari ante p	Univariant e p	Univaria nte β	Multivari ante p
Circunferencia abdominal (mm)	0.001 (*)	0.48	0.11	0.003 (*)	0.44	0.14
Peso fetal estimado (g)	0.003 (*)	0.43	0.19	0.008 (*)	0.39	0.08
Diámetro cheek to cheek (mm)	0.17	0.25	-	0.40	0.15	-
Grosor tejido celular subcutáneo (mm)						
- Cabeza	0.44	0.16	-	0.49	0.14	-
- Abdomen	0.23	0.20	-	0.41	0.14	-
Área seccional gelatina Wharton	0.81	0.06	-	0.40	0.19	-
Área seccional miembro inferior (mm ²)						
- Total	0.001 (*)	0.46	0.09	0.001 (*)	0.46	0.50
- Área grasa	<0.001 (*)	0.49	0.02 (*)	<0.001 (*)	0.49	0.11
- Área magra	0.05 (*)	0.27	-	0.06	0.27	-
Área seccional miembro superior (mm ²)						
- Total	<0.001 (*)	0.54	0.22	0.001 (*)	0.49	0.14
- Área grasa	0.001 (*)	0.49	0.85	<0.001 (*)	0.52	0.55
- Área magra	0.001 (*)	0.50	-	0.002 (*)	0.46	-
Volumen fraccional miembro inferior (mm ³)						
- Total	<0.001 (*)	0.57	0.46	0.001 (*)	0.47	0.91
- Volumen graso	0.001 (*)	0.48	0.37	<0.001 (*)	0.53	0.87
- Volumen magro	0.001 (*)	0.49	-	0.006 (*)	0.41	-
Volumen fraccional miembro superior (mm ³)						
- Total	<0.001 (*)	0.65	0.01 (*)	<0.001 (*)	0.63	0.05 (*)
- Volumen graso	<0.001 (*)	0.62	0.26	<0.001 (*)	0.63	0.44
- Volumen magro	<0.001 (*)	0.56	-	0.001 (*)	0.50	-
Multivariante			R ² 0.63			R ² 0.56

B.2 Puntos de corte óptimos de parámetros ecográficos para predecir peso neonatal

Se establecieron los puntos de corte óptimo para cada parámetro ecográfico para predecir pesos neonatales superiores al percentil 75 y 90 respectivamente.

Los datos están reflejados en la tabla 14, así como los likelihood ratios positivos y negativos de cada parámetro.

Se objetivaron altos valores de sensibilidad y especificidad para predecir percentil de peso neonatal 90 o superior de los puntos de corte establecidos para el área seccional grasa de miembro inferior (S 83.3%, E 90.7%), el área total (S 83.3% E 97.4%), grasa (S 83.3% E 92.1%) y magra (S 100% E 86.8%) de miembro superior, así como para los volúmenes fraccionales total (S 83.3% E 97.4%) y graso (S 100% E 97.4%) de miembro superior.

TABLA 14: PUNTOS DE CORTE ÓPTIMOS DE PARÁMETROS ECOGRÁFICOS PARA PREDECIR PESO NEONATAL

PERCENTIL PESO NEONATAL ≥75						PERCENTIL PESO NEONATAL ≥90				
	Corte	Sensibilidad	Especificidad	LHR+	LHR-	Corte	Sensibilidad	Especificidad	LHR+	LHR-
Circunferencia abdominal (mm)	292.80	75.0%	70.0%	2.43	0.35	295.90	80.0%	70.3%	2.69	0.28
Peso fetal estimado (g)	2097.00	82.4%	60.7%	2.09	0.28	2208.50	66.6%	66.6%	2.00	0.50
Diámetro cheek to cheek (mm)	69.6	50.0%	81.8%	2.74	0.61	73.11	75.0%	92.9%	10.5	0.26
Grosor tejido celular subcutáneo (mm)										
- Cabeza	3.25	70.0%	56.2%	1.59	0.53	3.48	80.0%	66.6%	2.40	0.30
- Abdomen	3.72	75.0%	43.5%	1.32	0.57	4.45	80.0%	63.3%	2.17	0.31
Área seccional gelatina Wharton	1.48	66.7%	75.0%	2.66	0.44	1.48	66.7%	68.4%	2.11	0.48
Área seccional miembro inferior (mm ²)										
- Total	14.90	83.3%	71.0%	2.87	0.23	15.57	83.3%	69.8%	2.75	0.23
- Área grasa	7.49	83.3%	64.5%	2.34	0.25	8.65	83.3%	90.7%	8.95	0.18
- Área magra	7.94	55.6%	71.0%	1.91	0.62	8.58	66.7%	83.7%	4.09	0.39
Área seccional miembro superior (mm ²)										
- Total	7.60	53.3%	89.7%	5.17	0.52	8.48	83.3%	97.4%	32.03	0.17
- Área grasa	4.80	53.3%	89.7%	5.17	0.52	5.12	83.3%	92.1%	10.54	0.18
- Área magra	3.12	60.0%	82.8%	3.48	0.48	3.21	100%	86.8%	7.57	0
Volumen fraccional miembro inferior (mm ³)										
- Total	43.28	80.0%	60.7%	2.03	0.32	51.30	66.7%	89.2%	6.17	0.37
- Volumen graso	23.44	80.0%	64.3%	2.24	0.31	29.00	66.7%	86.5%	4.94	0.38
- Volumen magro	23.40	40.0%	92.9%	5.63	0.64	25.32	50.0%	97.3%	18.51	0.51
Volumen fraccional miembro superior (mm ³)										
- Total	20.72	73.3%	79.3%	3.54	0.33	24.20	83.3%	97.4%	32.03	0.17
- Volumen graso	12.10	73.3%	75.9%	3.04	0.35	14.67	100%	97.4%	38.46	0
- Volumen magro	8.06	66.7%	72.4%	2.41	0.45	9.48	66.7%	94.7%	12.58	0.35

B.3 Valor predictivo de parámetros ecográficos para variaciones de parámetros bioquímicos de cordón umbilical.

Los datos sobre los análisis de regresión lineal univariante y multivariante entre los parámetros ecográficos y las determinaciones bioquímicas en sangre de cordón umbilical al nacimiento se recogen en la tabla 15 A y B.

TABLA 15A: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE ENTRE PARÁMETROS ECOGRÁFICOS Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE CORDÓN UMBILICAL

P. ECOGRÁFICOS	LEPTINA NEONATAL			INSULINA NEONATAL			PÉPTIDO C NEONATAL		
	Univariante p	Univariante β	Multivariante p	Univariante p	Univariante β	Multivariante p	Univariante p	Univariante β	Multivariante p
Circunferencia abdominal (mm)	0.33	0.21	-	0.58	0.12	-	0.21	0.27	-
Peso fetal estimado (g)	0.22	0.27	-	0.77	0.10	-	0.72	0.08	-
Diámetro cheek to cheek (mm)	0.30	0.22	-	0.57	0.13	-	0.88	0.03	-
Grosor tejido celular subcutáneo									
- Cabeza	0.26	0.36	-	0.39	0.22	-	0.14	0.38	-
- Abdomen	0.53	0.13	-	0.52	0.14	-	0.83	0.04	-
Área seccional gelatina Wharton (mm ²)	0.21	0.22	-	0.57	0.15	-	0.45	0.20	-
Área seccional miembro inferior (mm ²)									
- Total	0.19	0.27	0.16	0.27	0.23	0.65	0.08	0.36	0.88
- Área grasa	0.01 (*)	0.50	0.18	0.02 (*)	0.47	0.009 (*)	0.001 (*)	0.62	0.01 (*)
- Área magra	0.61	-0.10	-	0.48	-0.15	-	0.63	-0.10	-
Área seccional miembro superior (mm ²)									
- Total	0.05 (*)	0.40	0.49	0.06	0.39	0.38	0.08	0.37	0.84
- Área grasa	0.19	0.28	0.29	0.09	0.36	0.43	0.13	0.31	0.94
- Área magra	0.04 (*)	0.42	-	0.27	0.24	-	0.15	0.30	-
Volumen fraccional miembro inferior (mm ³)									
- Total	0.06	0.39	0.31	0.90	0.02	0.16	0.32	0.21	0.09
- Volumen graso	0.01 (*)	0.52	0.11	0.45	0.17	0.94	0.10	0.35	0.31
- Volumen magro	0.45	0.16	-	0.51	-0.15	-	0.95	0.01	-
Volumen fraccional miembro superior (mm ³)									
- Total	0.009 (*)	0.53	0.11	0.12	0.33	0.13	0.04 (*)	0.42	0.63
- Volumen graso	0.001 (*)	0.65	0.02 (*)	0.15	0.31	0.49	0.02 (*)	0.45	0.90
- Volumen magro	0.51	0.14	-	0.17	0.29	-	0.24	0.25	-
Multivariante			R ² 0.72			R ² 0.66			R ² 0.62

TABLA 15B: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE ENTRE PARÁMETROS ECOGRÁFICOS Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE CORDÓN UMBILICAL

P. ECOGRÁFICOS	IGF-1 NEONATAL			ERITROPOYETINA NEONATAL			FERRITINA NEONATAL		
	Univariante p	Univariante β	Multivariate p	Univariante p	Univariante β	Multivariate p	Univariante p	Univariante β	Multivariate p
Circunferencia abdominal (mm)	0.58	0.12	-	0.005 (*)	0.58	-	0.77	0.06	-
Peso fetal estimado (g)	0.94	0.01	-	0.003 (*)	0.61	-	0.98	-0.006	-
Diámetro cheek to cheek (mm)	0.40	0.20	-	0.64	0.11	-	0.81	-0.05	-
Grosor tejido celular subcutáneo (mm)									
- Cabeza	0.94	0.20	-	0.44	0.20	-	0.57	-0.15	-
- Abdomen	0.91	0.02	-	0.93	0.01	-	0.94	0.05	-
Área seccional gelatina Wharton (mm ²)	0.13	0.39	-	0.50	0.21	-	0.90	-0.002	-
Área seccional miembro inferior (mm ²)									
- Total	0.50	0.14	0.54	0.19	0.27	0.83	0.11	-0.32	0.79
- Área grasa	0.46	0.15	0.96	0.56	0.12	0.13	0.11	-0.33	0.64
- Área magra	0.78	0.06	-	0.12	0.32	-	0.42	-0.17	-
Área seccional miembro superior (mm ²)									
- Total	0.85	0.04	0.52	0.26	0.24	0.02 (*)	0.10	-0.35	0.75
- Área grasa	0.65	0.09	0.44	0.98	-0.004	0.01 (*)	0.23	-0.25	0.91
- Área magra	0.28	0.23	-	0.01 (*)	0.51	-	0.09	-0.35	-
Volumen fraccional miembro inferior (mm ³)									
- Total	0.51	0.14	0.28	0.01 (*)	0.53	0.73	0.07	-0.38	0.38
- Volumen graso	0.22	0.27	0.22	0.02 (*)	0.49	0.22	0.13	-0.32	0.57
- Volumen magro	0.89	0.03	-	0.02 (*)	0.47	-	0.08	-0.38	-
Volumen fraccional miembro superior (mm ³)									
- Total	0.89	0.30	0.99	0.05 (*)	0.41	0.26	0.06	-0.39	0.89
- Volumen graso	0.86	0.03	0.89	0.04 (*)	0.43	0.66	0.06	-0.39	0.86
- Volumen magro	0.98	0.04	-	0.21	0.26	-	0.16	-0.30	-
Multivariante			R ² 0.28			R ² 0.64			R ² 0.24

El único marcador bioquímico neonatal que mostró una correlación lineal significativa con la CA y el PFE fue la eritropoyetina de cordón.

El diámetro mejilla-mejilla, el grosor del tejido subcutáneo medido en diferentes localizaciones anatómicas y el área seccional de la gelatina de Wharton no presentaron asociación significativa alguna con ningún marcador neonatal.

Los parámetros ecográficos 3D sí que mostraron un número importante de correlaciones con los parámetros bioquímicos de cordón umbilical.

El mayor número de correlaciones significativas para las áreas seccionales y volúmenes fraccionales de miembros fue con la leptina del cordón (área seccional grasa de miembro inferior, área seccional total y magra de miembro superior, volumen fraccional graso de miembro inferior y volumen fraccional total y graso de miembro superior) y con la eritropoyetina del cordón (área seccional magra de miembro superior, todos los volúmenes fraccionales de miembro inferior y volumen fraccional total y graso de miembro superior).

Otras medidas mostraron asociaciones significativas aisladas con insulina de cordón (área seccional grasa de miembro inferior) y con péptido C de cordón (área seccional grasa de miembro inferior y volumen fraccional total y graso de miembro superior).

Una asociación global inversa se observó con la ferritina neonatal, aunque ninguno de los parámetros ecográficos alcanzó la significación estadística.

El área seccional grasa de miembro inferior arrojó valores significativos en los modelos multivariantes para la insulina y el péptido C neonatales. El área seccional total y grasa de miembro superior fue un factor predictivo significativo para la eritropoyetina neonatal, y el volumen fraccional graso de miembro superior para la leptina neonatal.

La presente tesis tiene como objetivo aumentar el valor predictivo actual del manejo clásico de la diabetes gestacional para detectar la macrosomía fetal diabética. Ésta aparece en hasta un 20% de hijos de madres diabéticas (16) y conlleva un riesgo aumentado de morbilidad perinatal, fundamentalmente secundaria a partos traumáticos, y de morbilidad en el futuro del niño (riesgo cardiovascular, DM), tal como describen el estudio Pima y el de la universidad de Chicago (27,28).

La macrosomía fetal diabética difiere de la macrosomía fetal no diabética, aunque la definición clásica sea común: peso neonatal de más de 4000-4500 g, o peso neonatal por encima del percentil 90 para la edad gestacional. Los fetos diabéticos tienen diferente composición corporal, con mayor porcentaje de grasa corporal (17), y diferente disposición de dicha grasa corporal, con más obesidad troncular y un diámetro biacromial superior (19). Ese es el motivo por el que, para un mismo peso neonatal, las tasas de distocia de hombros sean superiores en hijos de madres con DG. Así, en el estudio de Nesbitt, en neonatos de 4000 g a 4250 g de peso sin DG la tasa de distocia fue de 5.2%, mientras que en el mismo rango de peso pero con DG la tasa fue de un 12.2% (OR 1.7).

Por tanto, no es suficiente con cuantificar o intentar predecir el peso del recién nacido, porque eso no discriminará entre un feto grande constitucionalmente (que no se asocia a mayores riesgos perinatales o futuros) y un feto con afectación diabética. Vendittelli et al (132) estudiaron una cohorte de 14.684 recién nacidos con un peso neonatal superior a 4000 g y compararon los resultados perinatales entre los que habían sido identificados intraútero como macrosómicos (1.211) y los que no. Hubo más inducción de parto, más cesáreas y más lesiones traumáticas en los neonatos identificados prenatalmente, y no hubo diferencias en cuanto a test de Apgar o lesiones perineales maternas. Por ello, basarnos sólo en la predicción clásica del peso neonatal, no sólo no mejora los resultados perinatales, sino que aumenta el intervencionismo médico, llegando incluso a empeorar los resultados. Sin embargo, una gran limitación en el estudio de Vendittelli fue que no diferenció entre diferentes tipos de diabetes.

En los embarazos con DG el medio intrauterino se ve alterado, tal como se ha descrito en la literatura, con aumento de insulina, leptina, péptido C e IGF 1 en sangre de cordón (73-77). En niños macrosómicos de madres diabéticas se hallaron niveles altos de leptina, péptido C, IGF1 e insulina en sangre de cordón. La leptina en cordón umbilical en gestantes diabéticas se relaciona no sólo con el peso al nacimiento, sino también con el porcentaje de masa grasa del neonato. El péptido C se relaciona con el peso materno y neonatal y el control glucémico en las gestantes diabéticas. En nuestro estudio corroboramos lo publicado, validando dichos marcadores de cordón umbilical como marcadores de adiposidad fetal.

Además analizamos dos marcadores de hipoxia fetal para completar el perfil metabólico del recién nacido: la eritropoyetina y la ferritina. Las variaciones de ferritina son más sensibles para los cambios de peso neonatal que la eritropoyetina en nuestra serie. Este resultado podría explicarse por el buen control glucémico general de nuestras pacientes. Cabría esperar que un peor control glucémico, con el consecuente mayor impacto de la hiperglucemia en el metabolismo fetal, conllevaría cambios más acusados del metabolismo férrico y de la eritropoyetina, como se recoge en la literatura (87-89). En el trabajo de Teramo (89) se hallaron niveles más elevados de eritropoyetina en líquido amniótico en gestantes diabéticas que en controles, y, a su vez, el aumento de eritropoyetina se correlacionó con aumento de peso al nacimiento, de hipoglucemia neonatal, de cardiomiopatía hipertrófica y de ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales. También se correlacionó de manera independiente con pH de arteria umbilical bajo (<7.21 , $p<0.0001$). En nuestra serie no hay ningún ingreso en UCI neonatal y el pH al nacimiento no mostró apenas valores inferiores a 7.21 (sólo en 4 neonatos) con una media de 7.29 ± 0.07 .

Resulta especialmente significativa la correlación negativa entre ferritina y peso neonatal, con significación estadística para el análisis multivariante. Sólo hemos encontrado otro trabajo en la literatura que estudie la ferritina en sangre de cordón umbilical en fetos de madres con DG (133). Murata estudió los niveles de ferritina en cordón umbilical en gestaciones diabéticas vs controles, y observó niveles más bajos de ferritina en las primeras, pero no encontró ninguna

correlación significativa entre la ferritina y el peso neonatal. La depleción férrica en estos fetos, que antes se había observado en autopsias postnatales tras casos de muerte intrauterina en gestaciones diabéticas (82), podría explicarse por un estado de hipoxia fetal crónica. La hipoxia estimula la eritropoyesis fetal y los depósitos de hierro se consumen para lograr la producción de hematíes.

El presente trabajo es el primer estudio sistemático que describe la relación entre parámetros maternos clínicos relacionados con el peso corporal y analíticos (incluyendo leptina) y parámetros neonatales clínicos y analíticos, utilizando modelos de análisis de regresión univariante y multivariante.

La relación entre diabetes gestacional, peso materno aumentado y niveles aumentados de leptina materna con macrosomía fetal ha sido extensamente estudiada, pero arroja datos contradictorios sobre si son factores de riesgo independientes o no (127-131). En un estudio prospectivo multicéntrico de 14.109 gestantes (131), Alberico et al estudiaron múltiples factores que podrían estar relacionados con la macrosomía fetal, y concluyeron que la obesidad materna, la ganancia de peso excesiva durante la gestación y la diabetes eran factores de riesgo independientes para la macrosomía fetal. Un reciente meta-análisis de 27 estudios mostró que las concentraciones de leptina son significativamente más altas en las mujeres con DG que en el grupo control (60). Hay estudios (77) que correlacionan los niveles de leptina maternos con los datos antropométricos maternos (IMC, peso materno, circunferencia del brazo, medida de pliegues), pero no con el peso neonatal.

Nuestro estudio muestra una cohorte de embarazos con DG bien controlada, lo que supone un reducido porcentaje y número de neonatos por encima del percentil 90 de peso para edad gestacional (12.2% frente al 20% de macrosomía en gestaciones diabéticas descrito en la literatura). Por ello añadimos un punto de corte adicional en el percentil 75. El peso materno e índice de masa corporal inicial y final más elevados se asocian con un percentil de peso neonatal ≥ 75 y muestran una correlación positiva con el percentil de peso neonatal estadísticamente significativa. Por tanto, reproducimos el valor de la obesidad materna como factor

de riesgo de fetopatía diabética, tal como recoge la literatura. De dicho modo, un peso inicial materno superior o igual a 63.5 kg predice un percentil de peso neonatal $p \geq 75$ con una sensibilidad de 78.6% y una especificidad de 73.7%.

Los parámetros bioquímicos maternos (HbA1c, leptina e insulina) resultan más útiles para predecir el grupo de peso neonatal por encima del percentil 90 en nuestra serie, aunque la insulina materna también alcanza significación estadística en el percentil 75. Los valores del área bajo la curva de las curvas ROC son superiores en los parámetros analíticos maternos (0.78-0.82) que en los parámetros clínicos maternos (0.70-0.73), por lo que los parámetros analíticos maternos son predictores más potentes de macrosomía fetal. La leptina materna en tercer trimestre superior o igual a 40.5 ng/ml predice un peso neonatal \geq percentil 90 con una sensibilidad y especificidad del 80%. La insulina materna superior o igual a 9.75 μ U/ml predice un peso neonatal \geq percentil 90 con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 81.1%. En el análisis de correlación multivariante de los parámetros clínicos y bioquímicos maternos, sólo la IGF-1 materna se muestra como factor predictor independiente de percentil de peso al nacimiento en un modelo predictivo que incluyó peso inicial y final, IMC inicial y final, HbA1c, leptina, insulina e IGF-1.

Además en este estudio conseguimos demostrar una correlación entre los factores de riesgo maternos descritos de macrosomía fetal y los cambios bioquímicos del cordón umbilical característicos de la fetopatía diabética.

Sólo un 1.6% de la leptina fetal es producida por la placenta, siendo el resto producido por el tejido adiposo fetal (72), por lo que los niveles de leptina cuantificados en sangre de cordón umbilical son independientes de los niveles de leptina en sangre materna. En nuestro estudio la leptina materna se correlaciona con mayor peso neonatal y con mayor leptina neonatal, siendo un buen predictor de fetopatía diabética y adiposidad fetal. Al comparar con los parámetros de peso materno, la leptina materna muestra mejores valores de AUC. Sin embargo no podemos concluir que sea un factor de riesgo independiente del peso materno, dado que, como se describe en la literatura (58), la leptina está estrechamente

relacionada con el IMC y la grasa corporal. Por ello en este estudio al llevar a cabo el análisis multivariante, leptina materna y parámetros de peso maternos no arrojan resultados estadísticamente significativos. Es decir, la leptina materna es un parámetro predictor útil de peso neonatal, pero como marcador dependiente de parámetros antropométricos maternos (IMC, ganancia de peso).

En cuanto al papel de la ecografía en la DG, tal como señalábamos en la introducción, la ecografía bidimensional y las fórmulas de estimación de peso fetal clásicas han sido hasta ahora el gold estándar para la detección de macrosomía fetal. Sin embargo, al aplicarlo a población diabética, mostraban una sensibilidad y una especificidad relativamente bajas (S 33-83%; E 77-98%) (103). En nuestra serie el peso fetal estimado con la fórmula de Hadlock muestra una sensibilidad y una especificidad de 66.6% para predecir percentil de peso neonatal $p \geq 90$. La circunferencia abdominal aislada mejora estos datos, con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 70.3%.

En este estudio introducimos marcadores ecográficos que nos ayudan a diferenciar y calcular la adiposidad fetal, que, en la DG, va a discriminar los fetos que son constitucionalmente grandes de los fetos grandes con patología y afectación diabética, tal como señalan Catalano et al (106).

Así, con los parámetros clásicos demostramos que son válidos para predecir percentil de peso superior al 75, pero no obtenemos significación estadística para el grupo de percentil superior al 90. Con los parámetros 3D que introducimos (áreas seccionales y volúmenes fraccionales de los miembros), alcanzamos la significación estadística en ambos grupos, y, además, observamos valores de área bajo la curva superiores que con los clásicos (0.69 y 0.71 para la CA y el PFE respectivamente; desde 0.77 a 0.97 con los últimos). Podemos concluir, pues, que los parámetros 3D son superiores a los clásicos para predecir la macrosomía fetal. También queda demostrado con los valores de sensibilidad y especificidad, cercanos incluso a 100 en el caso de los volúmenes fraccionales, como en los volúmenes fraccionales total (S 83.3% E 97.4%) y graso (S 100% E 97.4%) de miembro superior.

En el manejo clínico de la diabetes gestacional, no sólo nos interesa predecir el peso fetal como predictor de morbilidad perinatal, sino, como ya hemos expuesto, buscar otros marcadores que señalen qué fetos muestran alteraciones metabólicas propias de la DG que puedan conllevar riesgos perinatales y en el futuro. Hasta ahora existe un estudio, el de Farrell et al (105), que intenta relacionar un parámetro ecográfico, el peso fetal estimado por ecografía, con una alteración bioquímica fetal propia de la DG, el aumento de insulina en el líquido amniótico. Sin embargo, en ese estudio concluyeron que con los parámetros ecográficos clásicos no se conseguía correlacionar ambos aspectos. Por tanto, la biometría fetal clásica es un dato con escaso valor para la identificación de riesgo de fetopatía diabética y predicción de complicaciones.

En nuestra serie, efectivamente, los parámetros clásicos de CA y PFE no sirven para predecir los cambios bioquímicos de cordón relacionados con la adiposidad o con la hipoxia fetal. Tan sólo arrojan resultados estadísticamente significativos en el análisis de correlación univariante con la eritropoyetina fetal. Sin embargo al estudiar los parámetros de áreas seccionales y volúmenes fraccionales de miembros, evidenciamos una alta correlación significativa con cambios bioquímicos fetales (leptina, insulina, péptido C y eritropoyetina fetales).

Incluso en el análisis multivariante obtenemos resultados significativos. El área seccional grasa de miembro inferior arrojó valores significativos en los modelos multivariantes para la insulina y el péptido C neonatales. El área seccional total y grasa de miembro superior fue un factor predictivo significativo para la eritropoyetina neonatal, y el volumen fraccional grasa de miembro superior para la leptina neonatal.

Por tanto demostramos que los parámetros ecográficos que introducimos son buenos predictores, no sólo de peso neonatal, sino de cambios bioquímicos relacionados con la fetopatía diabética, lo que hasta ahora con medidas clásicas como la CA o el PFE no se había logrado (105). Por tanto, su introducción en la práctica clínica del manejo de la DG nos ayudaría a evaluar la afectación diabética intrauterina y poder, o bien disminuir la yatrogenia en fetos no afectados y sin

riesgos asociados, o bien intensificar la terapia insulínica y el control obstétrico en aquellos que cataloguemos de riesgo. Hasta el momento no se ha conseguido reducir la tasa de distocia de hombros o de morbilidad fetal por inducciones electivas basadas en parámetros clásicos ecográficos o maternos que tienen escasa correlación con el grado de afectación hormonal fetal. Queda pendiente de demostrar si los marcadores novedosos que introducimos, que sí se relacionan con los cambios hormonales fetales, ayudan efectivamente en la toma de decisiones y permiten una reducción de las complicaciones perinatales.

Si intentamos discernir qué medidas arrojan más rentabilidad diagnóstica, miembro inferior o miembro superior, parece que las de miembro superior, especialmente el volumen fraccional, tienen mejores valores de AUC y de sensibilidad y especificidad para predecir peso neonatal. Esto puede ser debido a que técnicamente resulta más sencillo el procesado de estas medidas en el 4Dview. Así, hemos observado que el área de las 5 secciones que hay que delimitar para calcular el volumen fraccional del miembro suele ser más sencilla de delinear en el miembro superior que en el inferior. Esto es debido a que el superior lo encontramos con más frecuencia rodeado por una buena laguna de líquido amniótico, mientras que el inferior se encuentra con más frecuencia flexionado y pegado a otras partes fetales, siendo más difícil diferenciar los límites.

Cabría preguntarse si es realmente útil calcular, no sólo el volumen o área seccional de los miembros, sino también el volumen o área grasa y magra, tal como hemos hecho en este estudio. El cálculo del volumen graso de los miembros, basándose en la extracción de un cilindro graso del cilindro total, es la primera vez que se describe, y para ello, nos hemos basado en la misma técnica aplicada en áreas seccionales 2D. En cuanto a la predicción de peso neonatal, todas las medidas, totales, grasas y magras, arrojan buenos resultados con significación estadística y buenos valores AUC y de S y E. En cuanto a la predicción de cambios bioquímicos de cordón, sí que parece haber más correlación de la parte grasa con la leptina, insulina y péptido C neonatales, que es, por otra parte totalmente esperable ya que son marcadores de adiposidad neonatal. No así con la eritropoyetina, que se correlaciona con parámetros ecográficos totales, grasos y

magros por igual, al ser marcador de hipoxia más que de adiposidad. Dado que la fisiopatología de la fetopatía diabética está más en relación con la composición corporal y la adiposidad fetales, y los riesgos del neonato en el futuro también se relacionan con ello, sí nos parece interesante y relevante separar y calcular áreas y volúmenes de la parte grasa.

Futuras líneas de investigación de este trabajo incluirán seguimiento en el futuro de los hijos de madres diabéticas, que podría ser útil para confirmar si los cambios bioquímicos de cordón umbilical se correlacionan con complicaciones a corto y largo plazo en la infancia y juventud de estos niños, como la obesidad, el riesgo cardiovascular o el riesgo de DM. En esta línea el estudio Pima (27) demostró una correlación directa entre una medida objetiva de un medio intrauterino diabético alterado (insulina en líquido amniótico elevada) y el grado de obesidad infantil posterior.

Estos parámetros de cordón podrían resultar ser parámetros diagnósticos más específicos y sensibles que el peso neonatal en esta población. Esto nos permitiría centrarnos en parámetros más relacionados con el aumento patológico de adiposidad y de hipoxia crónica, que son característicos de la fisiopatología de estos neonatos, y que no hallamos en los fetos grandes constitucionalmente.

Identificando a los neonatos con ese riesgo para su vida futura adquirido en el medio intrauterino, se podrían implementar políticas nutricionales y de hábitos de vida saludable para poder modificar y minimizar los riesgos y las consecuencias para su futuro, e incluso para su descendencia. Estudios en animales (134,135) han demostrado que el “imprinting” o sello metabólico causado por el medio intrauterino diabético puede ser transmitido a través de generaciones.

Finalmente, este estudio muestra algunas limitaciones. Por una parte, el número de pacientes incluidos no fue lo suficientemente grande para conseguir una potencia estadística adecuada para extraer más conclusiones significativas, sobre todo en el estudio multivariante. En nuestro estudio hay pocos neonatos con percentil de peso superior al 90, por eso aplicamos un punto de corte extra, el percentil 75, y se hicieron análisis de regresión lineal. Por otra, el estudio está basado en pacientes

con diabetes gestacional bien controlada, en las que los cambios fetales serán más moderados. Por lo tanto, se observan tendencias no significativas que serían más concluyentes si estudiáramos una población de riesgo más alto. Un enfoque multicéntrico permitiría incluir un rango más amplio de control glucémico.

1. Los parámetros bioquímicos de sangre de cordón umbilical (leptina, insulina, péptido C, IGF-1 y ferritina) están fuertemente correlacionados con el peso neonatal en hijos de madres diabéticas, siendo una correlación positiva en todos excepto en la ferritina, cuyos valores son más bajos a medida que aumenta el peso neonatal, de manera independiente a los otros factores.
2. Los factores maternos clínicos relacionados con el peso (peso e IMC iniciales y finales) y los bioquímicos (leptina, insulina, hemoglobina glicosilada) muestran valor diagnóstico para predecir el peso al nacimiento. La IGF -1 materna se asocia de manera independiente con el percentil del peso al nacimiento.
3. Los factores maternos clínicos relacionados con el peso y los bioquímicos (leptina, insulina, hemoglobina glicosilada) muestran valor diagnóstico para predecir las variaciones en el cordón umbilical de parámetros bioquímicos (leptina, insulina, péptido C) de fetos diabéticos.
4. De los factores ecográficos estudiados, los clásicos (CA y PFE), pero sobre todo y con mayor potencia, las áreas seccionales y volúmenes fraccionales de los miembros, muestran valor diagnóstico para predecir el peso al nacimiento. En el análisis multivariante, el área seccional grasa de miembro inferior y el volumen fraccional total de miembro superior consiguieron valores significativos para predecir peso neonatal de manera independiente. Los parámetros ecográficos 3D superan a los clásicos, con valores superiores de sensibilidad y especificidad.
5. Las áreas seccionales y volúmenes fraccionales de los miembros fueron los parámetros con mayor valor predictivo para las variaciones de parámetros bioquímicos de cordón umbilical (leptina, eritropoyetina, insulina y péptido-C). En el análisis multivariante el área seccional grasa de miembro inferior arrojó valores significativos para la insulina y el péptido C neonatales. El área seccional total y grasa de miembro superior fue un

factor predictivo significativo para la eritropoyetina neonatal, y el volumen fraccional graso de miembro superior para la leptina neonatal.

En conclusión los marcadores clínicos y bioquímicos maternos y ecográficos que presentamos nos pueden ayudar a predecir y seleccionar aquellos fetos con riesgo elevado de mostrar alteraciones propias de la DG, como peso elevado al nacimiento, con las complicaciones perinatales que conlleva, y alteraciones metabólicas, que le conferirán un riesgo de desarrollar morbilidad en el futuro. Esos casos se podrán beneficiar de un control obstétrico más estrecho y, ya en la infancia, de programas nutricionistas y de estilos de vida específicos para evitar la morbimortalidad adulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. GEDE (Grupo Español de Diabetes y Embarazo). Diabetes Mellitus y Embarazo . Guía Asistencial, 3a edición. Madrid 2006.
2. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(2): 103-113.
3. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestacional diabetes mellitas over time and by Barth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*. 2005; 28:579-584.
4. Zhang C. Risk factors for gestational diabetes: from an epidemiological standpoint. En: Kim C, Ferrara A. *Gestacional Diabetes During and after pregnancy*. London: Springer-Verlag; 2010. p 71-84.
5. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestacional diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30:1314-1319.
6. England LJ, Levine RJ, Qian C, et al. Glucose tolerante and risk of gestacional diabetes mellitas in nulliparous women who smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2004;160:1205-1213
7. Oken E, NingY, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of physical activity and inactivity befote and during pregnancy with glucose tolerante. *Obstet Gynecol* 2006;108:1200-1207.
8. Bo S, Menato G, Lezo A, et al. Dietary fat and gestacional hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2001;44:972-978.
9. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestacional diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30:2070-2076.
10. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestacional diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278:197-206.

11. Bryson CL, Loannou GN, Rulyak SJ, Crithclow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hipertensión. *Am J Epidemiol.* 2003;158:1148-1153.
12. Metzger BE, The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med.* 2008;358:1991-2002.
13. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1668-9.
14. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4004-10.
15. Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG. Diabetes Mellitus complicating pregnancy. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL et al. *Obstetrics: normal and problema pregnancies.* 6 ed. Philadelphia: Elsevier;2012. p887-921.
16. Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, et al. Management and outcome of class A diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:465.
17. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gyencol.* 2003;189:1698-1704.
18. American College of Obstetrician and Gynecologists. Shoulder Dystocia. Clinical Management guidelines for obstetrician-gynecologists. *ACOG Practice Bulletin* 40. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1045-1049.
19. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrshen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:476-480.
20. Dumont CE, Forin V, Asfazadourian H, et al. Function of the upper limb after surgery for obstetric brachial Plexus palsy. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83:894-900.

21. Moore TR, Catalano P. Diabetes in Pregnancy. En: Creasy RK, Resnik R, Iams JD et al. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 7ed. Saunders;2013. p953-993
22. Kulovich MV, Gluck L: The lung profile. II. Complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 135:64, 1979.
23. Moore TR: A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 186:641, 2002.
24. Guberman C, Kjos SL. Maternal comorbidities during gestational diabetes mellitus: obstetrical complications, prematurity and delivery. En: Kim C, Ferrara A. *Gestacional Diabetes During and after pregnancy*. London: Springer-Verlag; 2010.p 215-226.
25. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, et al. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980;96:535.
26. Leslie J, Shen SC, Strauss L. Hypertrophic cardiomyopathy in a mid trimester fetus born to a diabetic mother. *J Pediatr* 1982;100:631.
27. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF et al. Diabetes and obesity in the Offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care*. 1993;16:310-314.
28. Silverman BL, Rizzo T, Green OC. Long-term prospective evaluation of Offspring of diabetic Mathers. *Diabetes*. 1991;40:121-125.
29. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.
30. IADSPG Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676-682.
31. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1-31
32. Standards of Medical Care in Diabetes-2014-American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37(sup1):14-80.
33. Corcoy R, Lumbreras B, Bartha JL, Ricart W. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio?. *Av Diabetol*. 2010;26:139-42.

34. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979; 28: 1039-57.
35. Metzger BE and The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1991; 40 (suppl.2): 197-201.
36. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N et al ; Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDS thresholds. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005; 48:1135-41
37. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N et al ; Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDS Thresholds. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2005;48:1736-42.
38. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144:768-73.
39. Metzger BE, Coustan DR and The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21 (suppl.2): B161-B167.
40. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol*. 2003; 101:380-92.
41. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477-2486.
42. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment of mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1339-1348.
43. Langer L, Conway DL, Berkus MA. Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000; 343; 1132-8.
44. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, et al: Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 53:446, 2010.
45. McCurdy CE, Friedman JE. Mechanisms underlying insulin resistance in human pregnancy and gestational diabetes mellitus. En: Kim C, Ferrara A. *Gestational Diabetes During and after pregnancy*. London: Springer-Verlag; 2010. P125-138.

46. Einstein FH. Pathophysiology of diabetes in pregnancy. En: McCance DR, Maresh M, Sacks DA. Diabetes in Pregnancy. West Sussex: Wiley-Blackwell;2010. p17-25.
47. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS: Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. Diabetes 34:380, 1985.
48. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 180:903, 1999.
49. Fasshauer M, Bluher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:1-12.
50. Greenberg AS, Mc Daniel ML. Identifying the links between obesity, insulina resistance and beta-cell function: potencial role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. Eur J Clin Invest. 2002;332:24-34.
51. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. Endocrinology 1993;132:879-87.
52. Barbour LA, Shao J, Qiao L, et al. Human Placental growth hormone causes sever insulina resistance in transgenic mice. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:512.
53. Ahmed SA, Shalayer Mh. Role of cortisol in the deterioration of glucose tolerante in Sudanese pregnant women. East Afr Med J 1999;76:465-7.
54. Catalano P, Highman T, Huston L, Friedman J. Relationship between reproductive hormones/TNF α and longitudinal changes in insulin sensitivity during gestation. Diabetes 1996;45:175^a
55. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. Clinical Endocrinol 2012;76:2-11.
56. Lain KY, Daftary AR, Ness RB et al. First trimestre adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. Clinical Endocrinol 2008;69:407-411.
57. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL et al. Cellular mechanisms for insulina resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007;30:112-119.
58. San Miguel A, Del Campo F, Mazón MA et al. Estructura, funciones e importancia clínica de la leptina. Química Clínica 2006;25(1):5-9.

59. Higman TJ, Fiedman JE, Huston LP et al. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations body composition and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;178:1010-15.
60. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, Lu CM. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:926932.
61. Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos D, et al. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:17-21.
62. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S et al. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet and Gynecol* 2004;103:519-525.
63. Pedersen J. *The Pregnant Diabetic and Her Newborn: Problems and Management*. Baltimore: Williams and Wilkins;1967, pp. 60–74.
64. Silverman BL, Landsberg L, Metzger BE. Fetal hyperinsulinism in off- spring of diabetic mothers. *Ann NY Acad Sci* 1993; 699: 36–45. J. 1996; 20: 385–96.[R1]
65. Carpenter MW, Canick JA, Farine D, et al. Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks gestation: Association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001; 24: 1259–63.
66. Chard T: Insulin-like growth factors and their binding proteins in normal and abnormal human fetal growth, *Growth Regul* 4:91–100, 1994.
67. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, et al: C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbili- cal cord serum: Correlations with birth weight, *Am J Obstet Gynecol* 169: 89–97, 1993.
68. Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C, et al: IGF-I is required for normal embryonic growth in mice, *Genes Dev* 7:2609–2617, 1993.
69. Gluckman PD: Clinical review 68: The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insulin-like growth factors, *J Clin Endocrinol Metab* 80:1047–1050, 1995.
70. Langer O, Levy J, Brustman L, et al. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646–53.

71. Mello G, Parretti E, Mecacci F, et al. What degree of maternal control in women with type I diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes Care* 2000; 23: 1494–8.
72. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, et al: Prenatal leptin production: Evidence that fetal adipose tissue produces leptin, *J Clin Endocrinol Metab* 86:2409–2413, 2001.
73. Westgate JA, Lindsay RS, Beattie J, Pattison NS, Gamble G, Mildenhall LF, Breier BH, Johnstone FD. Hyperinsulinemia in cord blood in mothers with type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in New Zealand. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1345-50.
74. Vitoratos N, Chrystodoulacos G, Salamalekis E, Kassanos D, Kouskouni E, Creatsas G. Fetoplacental leptin levels and their relation to birth weight and insulin in gestational diabetic pregnant women. *J Obstet Gynaecol*. 2002 Jan;22(1):29-33.
75. Dubé MC(1), Morisset AS, Tchernof A, Weisnagel SJ. Cord blood C-peptide levels relate to the metabolic profile of women with and without gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Dec;91(12):1469-73.
76. Ochoa R, Zárate A, Hernández M, Galván R, Basurto L. Serum leptin and somatotropin components correlate with neonatal birth weight. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;52(4):243-7.
77. Geary M, Pringle PJ, Persaud M, et al: Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: Relationship to maternal anthropometry and fetal growth, *Br J Obstet Gynaecol* 106:1054–1060, 1999.
78. Casson IF, Clarke CA, Howard CV et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315: 275–278.
79. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1385–1389.
80. Rackham O, Paize F & Weindling AM. Cause of death in infants of women with pregestational diabetes mellitus and the relationship with glycemic control. *Postgrad Med* 2009; 121: 26–32.

81. Persson M, Norman M & Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, populationbased study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2005–2009.
82. Petry CD, Eaton MA, Wobken JD et al. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1992; 121: 109–114.
83. Mondestin MAJ, Ananth CV, Smulian JC & Vintzileos AM. Birth weight and fetal death in the United States: the effect of maternal diabetes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 922–926..
84. Zanjani ED, Ascensao JL & McGlave PB. Studies on the liver to kidney switch of erythropoietin production. *J Clin Invest* 1981;67: 1183–1188.
85. Kitanaka T, Alonso JG, Gilbert RD et al. Fetal response to long-term hypoxemia in sheep. *Am J Physiol* 1989; 256: R1348–R1354.
86. Widness JA, Susa JB, Garcia JF et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* 1981; 67: 637–642.
87. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK et al. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 710–716.
88. Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ et al. Fetal erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 88–94.
89. Teramo K, Kari MA, Eronen M et al. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004; 47: 1695–1703.
90. Madsen H, Ditzel J. Red cell 2,3 diphosphoglycerate and hemoglobin-oxygen affinity during diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:403-406.
91. Carson GF, Philipps AF, Simmons MA et al. Effects of sustained insulin infusion upon glucose uptake and oxygenation of the ovine fetus. *Pediatr Res* 1980; 14: 147–152.
92. Milley JR, Rosenberg AA, Philipps AF et al. The effect of insulin on ovine fetal oxygen extraction. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149: 673–678.
93. Hay WW & Mezmarich HK. The effect of hyperinsulinaemia on glucose utilization and oxidation and on oxygen consumption in the fetal lamb. *Quart J Exp Physiol* 1986; 71: 689–698.

94. Milley JR, Papacostas JS & Tabata BK. Effect of insulin on uptake of metabolic substrates by the sheep fetus. *Am J Physiol* 1986; 251: E349–E356.
95. De Fronzo RA, Jacot E, Jequier E et al. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. *Diabetes* 1981; 30: 1000–1007.
96. Hay WW, DiGiacomo JE, Mezmarich HK et al. Effects of glucose and insulin on fetal glucose oxidation and oxygen consumption. *Am J Physiol* 1989; 256: E704–E713.
97. Milley JR. Effect of insulin on the distribution of cardiac output in the fetal lamb. *Pediatr Res* 1987; 22: 168–172.
98. Susa JB, McCormick KL, Widness JA et al. Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey: effects on fetal growth and composition. *Diabetes* 1979; 28: 1058–1063.
99. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K et al. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994; 17: 640–648.
100. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33: 378–383.
101. Hytinen TK, Koistinen HA, Teramo K, et al. Increased fetal leptin in type I diabetes mellitus pregnancies complicated by chronic hypoxia. *Diabetol* 2000;43:709-713.
102. Coomarasamy A, Connock m, Thornton J, Khan KS. Accuracy of ultrasound biometry in the prediction of macrosomia: a systematic quantitative review. *BJOG* 2005; 112:1461-6.
103. O'Reilly - Green C , Divon M . Sonographic and clinical methods in the diagnosis of macrosomia . *Clin Obstet Gynecol* 2000 ; 43 : 309 – 20 .
104. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(2):332-46.
105. Farrell T , Owen P , Kernaghan D , et al . Can ultrasound fetal biometry predict fetal hyperinsulinaemia at delivery in pregnancies complicated by maternal diabetes? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 ; 131 : 146 – 50 .
106. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1698-704.

107. Nobile de Santis MS, Taraicco E, Radaelli T et al. Growth of fetal lean mass and fetal fat mass in gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:328-337.
108. Khoury FR, Stetzer B, Myers SA, Mercer B. Comparison of estimated fetal weights using volume and 2-dimensional sonography and their relationship to neonatal markers of fat. *J Ultrasound Med* 2009;28:309-15.
109. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:445-452.
110. Lee W, Balasubramaniam M, Deter RL et al. Fractional limb volume- a soft tissue parameter of fetal body composition: validation, technical considerations and normal ranges during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:427-440.
111. Lee W, Balasubramaniam M, Deter RL et al. New fetal weight estimation models using fractional limb volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:556-565.
112. Pagani G, Palai N, Zatti S et al. Fetal weight estimation in gestational diabetic pregnancies: comparison between conventional and three dimensional fractional thigh volume methods using gestation-adjusted projection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:72-76.
113. Higgins MF, Russell NM, Mulcahy CH et al. Fetal anterior abdominal wall thickness in diabetic pregnancy. *EJOG* 2008;149:43-47.
114. Abramowicz JS, Robischon K, Cox C. Incorporating sonographic cheek-to-cheek diameter, biparietal diameter and abdominal circumference improves weight estimation in the macrosomic fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:409-413.
115. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B et al. Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:591-597.
116. Binbir B, Yeniel AO, Ergenoglu AM, Kazandi M, Akercan F, Sagol S. The role of umbilical cord thickness and HbA1c levels for the prediction of fetal macrosomia in patients with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(3):635-9.
117. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Sección de Medicina Perinatal. Tablas españolas de pesos neonatales por edad gestacional. Laboratorios Menarini Ed. 1998.

118. Hadlock FP, Shah YP, Lanon DJ et al. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 1992;182:501-505.
119. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal biparietal diameter: a critical reevaluation of the relationship to menstrual age by means of real-time ultrasound. *J Ultrasound Med* 1982;1:97-104.
120. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *AJR Am J Roentengol* 1982;139:367-370.
121. Warda A, Deter RL, Rossavik IK, Carpenter Rj, Hadlock FP. Fetal femur length: a critical reevaluation of the relationship to menstrual age. *Obstet Gynecol* 1985;66:69-75.
122. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 333–337.
123. Gardeil F, Greene R, Stuart B, Turner MJ. Subcutaneous fat in the fetal abdomen as a predictor of growth restriction. *Obstet Gynecol.* 1999 Aug;94(2):209-12.
124. Abramowicz JS, Sherer DM, Bar-Tov E, Woods JR Jr. The cheek-to-cheek diameter in the ultrasonographic assessment of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 1):846-52.
125. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Balestreri D, D'Addario V. Nomogram of Wharton's jelly as depicted in the sonographic cross section of the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Aug;18(2):121-5.
126. Favre R, Bader AM, Nisand G. Prospective study on fetal weight estimation using limb circumferences obtained by three-dimensional utrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:140-144.
127. Shin D, Song WO. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Sep 29:1-8.
128. Wahabi HA, Fayed AA, Alzeidan RA, Mandil AA. The independent effects of maternal obesity and gestational diabetes on the pregnancy outcomes. *BMC Endocr Disord.* 2014 Jun 13;14:47.

129. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu HM. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol.* 2014 Apr;123(4):737-44.
130. Walsh JM, McGowan CA, Mahony RM, Foley ME, McAuliffe FM. Obstetric and metabolic implications of excessive gestational weight gain in pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 2014 Jul;22(7):1594-600.
131. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, Erenbourg A, Ronfani L, Maso G; Multicentre Study Group on Mode of Delivery in Friuli Venezia Giulia. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jan 15;14:23.
132. Vendittelli F, Riviere O, Breart G. Is prenatal identification of fetal macrosomia useful?. *European J Of Obstet and Gynecol.* 2012 ;161:170-176.
133. Murata K, Toyoda N, Ichio T, Ida M, Sugiyama Y. Cord transferrin and ferritin values for erythropoiesis in newborn infants of diabetic mothers. *Endocrinol Japon.* 1989; 36(6):827-832.
134. Aerts L, Sodoyez-Goffaux F, Sodoyez JC et al. The diabetic intrauterine milieu has a long-lasting effect on insulin secretion by B cells and on insulin uptake by target tissues. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;159:1287-1292.
135. Gauguier D, Nelson I, Bernard C. Higher maternal than paternal inheritance of diabetes in GK rats. *Diabetes.* 1994;43:220-224.

ANEXO 1: AUTORIZACIÓN COMITÉ ÉTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO



Hospital Universitario
Puerta de Hierro Majadahonda



**D^a. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, SECRETARIA DEL COMITÉ ETICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE
HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

CERTIFICA

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

**“ESTUDIO DEL VALOR DE MARCADORES BIOQUÍMICOS (ADIPOQUINAS) Y
ECOGRAFICOS PARA LA PREDICCIÓN DE FETOPATÍA DIABÉTICA.”**

del que es Investigador Principal el Dr. José R. García Flores Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Quirón Madrid, considerando que su planteamiento global es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético. Acta nº 289 de fecha 24/06/13.

En Majadahonda, a 24 de junio de 2013



Fdo.: Dra. Avendaño Solá
Secretaria del CEIC

ANEXO 2: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO QUIRÓN MADRID



GRUPO HOSPITALARIO

HOSPITAL UNIVERSITARIO QUIRÓN MADRID

C/ Diego de Velázquez, 1
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
Tel: 902 151 016 • Fax 915 183 232

En Pozuelo a 27 de Junio del 2012

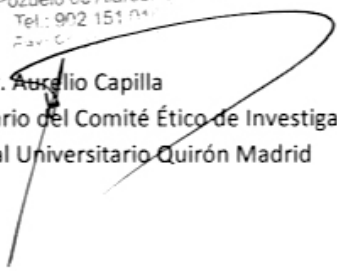
El Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Quirón Madrid, evalúa favorablemente el "estudio del valor de marcadores bioquímicos (adipoquinas) y ecógrafos para la predicción de fetopatía diabética", ya que cumple con la normativa vigente para la realización de estudios clínicos.



GRUPO HOSPITALARIO

HOSPITAL QUIRÓN MADRID

C/ Diego de Velázquez, 1
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
Tel: 902 151 016 • Fax 915 183 232

Fdo. Dr.  Aurelio Capilla
Secretario del Comité Ético de Investigación
Hospital Universitario Quirón Madrid

ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE O COLABORADOR EN EL
PROYECTO: “ESTUDIO DEL VALOR DE MARCADORES BIOQUÍMICOS
(ADIPOQUINAS) Y ECOGRÁFICOS PARA LA PREDICCIÓN DE FETOPATÍA
DIABÉTICA”**

Yo _____

DNI/Pasaporte, _____

- He leído la hoja informativa que me ha sido entregada
- He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias.
- He recibido suficiente información en relación con el estudio.
- He hablado con el Dr./Investigador:
- Entiendo que la participación es voluntaria.
- Entiendo que puedo abandonar el estudio:
 - Cuando lo desee.
 - Sin que tenga que dar explicaciones.
 - Sin que ello afecte a MIS cuidados médicos.
- También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:
 - Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.
 - Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.
 - **Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.**

Doy mi consentimiento sólo para la extracción necesaria en la investigación de la que se me ha informado y para que sean utilizadas las muestras (fluidos, tejidos, etc...)

exclusivamente en ella, sin posibilidad de compartir o ceder éstas, en todo o en parte, a ningún otro investigador, grupo o centro distinto del responsable de esta investigación o para cualquier otro fin.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para MANIFESTAR MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE -----
-----, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Nombre del paciente o sujeto colaborador:

.....

.....

DNI/Pasaporte:

Firma:

Fecha:

Nombre del investigador:

.....

.....

Firma:

Fecha:

ANEXO 4: HOJA INFORMATIVA AL PACIENTE

ESTUDIO “ESTUDIO DEL VALOR DE MARCADORES BIOQUÍMICOS (ADIPOQUINAS) Y ECOGRÁFICOS PARA LA PREDICCIÓN DE FETOPATÍA DIABÉTICA”

En el Hospital Universitario Quirón Madrid estamos realizando un estudio acerca de distintos parámetros que puedan orientarnos en la probabilidad de desarrollo de afectación fetal por la diabetes gestacional (fetopatía diabética). Actualmente, no existe ninguna prueba durante la gestación por la que podamos darle información acerca del riesgo específico de afectación de su hijo.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL ESTUDIO?

El objetivo del estudio se basa en hacer una evaluación exhaustiva de diversos marcadores antenatales que puedan relacionarse con el riesgo de fetopatía diabética, mediante:

- - Marcadores ecográficos, realizados durante la ecografía de alta resolución de tercer trimestre.
- - Marcadores bioquímicos, realizados a la vez que la analítica rutinaria de tercer trimestre.

¿CÓMO SE REALIZA EL ESTUDIO?

Para recoger los datos analizados, aprovecharemos la analítica y ecografías que hacemos de forma rutinaria para control de las gestantes diabéticas en la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico. Si usted decide no participar en el estudio, dichas pruebas seguirán realizándose conforme a nuestro protocolo, pero en este caso, sólo recogeremos los datos estrictamente necesarios para el seguimiento clínico, y no los pertenecientes a nuestro estudio.

Es muy importante que el hecho de estar incluida en el estudio NO MODIFICARÁ EL SEGUIMIENTO O MANEJO DE SU PATOLOGÍA DE BASE (DIABETES GESTACIONAL). Es decir, usted recibirá el mismo tipo de tratamiento y cuidados antes, durante y después del parto, decida o no participar en el estudio. Igualmente, el momento o vía del parto no se verá modificada por la inclusión en este estudio.

Tras el parto, siempre se analiza una muestra de sangre de cordón umbilical (para determinación de grupo sanguíneo neonatal). Si usted decide colaborar en este estudio, realizaremos una serie de determinaciones complementarias sobre esta muestra de sangre.

La participación en el estudio será totalmente anónima , y los datos recogidos se mantendrán en la más estricta confidencialidad.

¿QUÉ RIESGOS CONLLEVA EL ESTUDIO?

Ninguno. La ecografía y la analítica de sangre son técnicas totalmente inocuas . Por otra parte, el manejo del embarazo o parto no se verán modificadas por la inclusión en este estudio.

Además, si usted rechaza la participación en el estudio , tampoco tendría consecuencias negativas , ya que los datos recogidos en estas prueba no son necesarios para el manejo clínico , al no estar actualmente validados para su uso clínico.

¿RECIBIRÉ ALGÚN TIPO DE COMPENSACIÓN POR EL ESTUDIO?

No, la participación será totalmente voluntaria y no percibirá ningún tipo de compensación económica por el mismo . Igualmente, tampoco le supondrá ningún coste.

¿PUEDO RETIRARME DEL ESTUDIO UNA VEZ DENTRO?

Sí, en cualquier momento usted puede solicitar la salida del mismo sin ningún tipo de explicación respecto a su decisión , y sin ningún perjuicio ni penalización para usted.

ANEXO 5A Y 5B: COMUNICACIONES ORALES EN EL 28 CONGRESO NACIONAL DE ECOGRAFÍA OBSTÉTRICO GINECOLÓGICA SESEGO

28 Congreso Nacional de
Ecografía Obstétrica
Ginecológica SESEGO

BALUARTE

PAMPLONA 2014
16, 17 y 18 de Mayo

**M. Cruceyra Betriu; J.R. García Flores; M. Cañamares Martín;
A. Garicano Viñarás; A. López López; I. Tamarit Degenhardt**

Han expuesto la Comunicación Oral titulada

**"VALOR PREDICTIVO DE LA ECOGRAFÍA 3D EN TERCER TRIMESTRE COMO
MARCADOR DE CAMBIOS BIOQUÍMICOS EN LA FETOPATÍA DIABÉTICA"**


durante el

"28 CONGRESO NACIONAL DE ECOGRAFÍA OBSTÉTRICO GINECOLÓGICA SESEGO"

celebrado en Pamplona del 16 al 18 de Mayo de 2014

Joaquín Díaz Recasens
Profesor Joaquín Díaz Recasens
Presidente de la Sección
de Ecografía SESEGO

Juan Luis Alcázar
Dr. Juan Luis Alcázar
Presidente del Congreso



28 Congreso Nacional de
Ecografía Obstétrica
Ginecológica SESEGO

BALUARTE
Punto de Encuentro de la Medicina

16, 17 y 18 de Mayo

*M. Cruceyra Betriu; J.R. García Flores; M. Cañamares Martín;
A. Garicano Viñarás; A. López López; I. Tamarit Degenhardt*


Han expuesto la Comunicación Oral titulada

**"VALOR PREDICTIVO DE LA ECOGRAFÍA 3D EN TERCER TRIMESTRE COMO
MARCADOR DE PESO NEONATAL AUMENTADO EN LA DIABETES GESTACIONAL"**


durante el

"28 CONGRESO NACIONAL DE ECOGRAFÍA OBSTÉTRICO GINECOLÓGICA SESEGO"

celebrado en Pamplona del 16 al 18 de Mayo de 2014



Profesor Joaquín Díaz Recasens
Presidente de la Sección
de Ecografía SESEGO



Dr. Juan Luis Alcázar
Presidente del Congreso

ANEXO 6: PÓSTER EN EL XXIV CONGRESO NACIONAL DE LA SECCIÓN DE MEDICINA PERINATAL

